Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. H. Franke

Stoffwechseluntersuchungen bei digitalisierten Patienten vor und nach Spironolacton - Therapie

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Georg Friedrich Jacobs

aus Düsseldorf

Würzburg, den 21.12.1981

1982

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. H. Franke

Stoffwechseluntersuchungen bei digitalisierten Patienten vor und nach Spironolacton - Therapie

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Georg Friedrich Jacobs

aus Düsseldorf

Würzburg, den 21.12.1981

Referent:	Professor Dr. med. W. Gross
Korreferent:	Professor Dr. med. H. Franke
Dekan:	Professor Dr. med. K.A. Bushe

Tag der mündlichen Prüfung : 3.2.1982

UNIV. LEIDEN BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

Meinen Eltern gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Methodisches Vorgehen	2
	1) Die Patienten	2
	2) Durchführung der Untersuchung	2
	3) Klinisch - chemische und serologische Technik	3
	a)Serum - Kalium	3
	b)Serum - Natrium	3
	c)Laktat	4
	d)Pyruvat	5
	e)Säure - Basenhaushalt	7
	f)Digoxin	9
	α) ELISA - Test	9
	β) RIA - Test	12
III.	Ergebnisse	16
	1)Vorbemerkungen zur statistischen Auswertung	16
	2)Die einzelnen Resultate	18
	a) Serum - Kalium	18
	b) Serum - Natrium	19
	c) Laktat	21
	d) Pyruvat	23
	e) Der Laktat - Pyruvat - Quotient	24
	f) Säure - Basenhaushalt	26
	g) Digoxin	31
	α) Ergebnisse nach dem ELISA - Test	31
	β) Ergebnisse nach dem RIA - Test	31
	γ) Vergleich von ELISA - und RIA - Test	31
	δ) Vergleich des Digoxinspiegels mit anderen Meßwerten	33
	3)Tabellarische Ergebnisübersicht	34
IV.	Diskussion	38
V.	Zusammenfassung	45
VI.	Literaturverzeichnis	46

I. Einleitung

Diese Arbeit befaßt sich mit zwei weit verbreiteten Medikamenten,die jeweils für sich allein und in Kombination miteinander schon in zahlreichen anderen Untersuchungen geprüft worden sind.Die vorhandene Literatur ist entsprechend umfangreich.Warum also eine weitere Studie zu diesen Pharmaka ?

Die Fülle der bisher vorliegenden Arbeiten hat zu teilweise sehr unterschiedlichen Ergebnissen geführt,die in Kapitel IV dieser Arbeit in einigen Punkten diskutiert werden sollen.Digitalispräparate werden zudem in Deutsch - land häufig verwendet; ihre geringe "therapeutische Breite" ist allgemein bekannt.Anschütz soll auf dem Medica - Seminar - Kongress in Montreux gesagt haben,heutzutage würde keine Arzneimittelbehörde,weder die Food and Drug Administration,noch unser Bundesgesundheitsamt ihren Segen zu einer so toxischen Substanz geben. (Anschütz, 1979) Dies signalisiert,daß bei Digitalispräparaten eine ganz außergewöhnliche Sorgfalt angezeigt ist,gerade weil sie in der Therapie der Herzinsuffizienz eine so große Rolle spielen.

Es schien deshalb gerechtfertigt,eine prospektive Studie zur Kombinationstherapie mit Digoxin und Spironolacton durchzuführen und damit auch einen kritischen Vergleich des zur Zeit immer weitere Verbreitung findenden Digoxin - Radioimmunoassay mit dem neuen Enzymimmunoassay für Digoxin zu verbinden.

II. Methodisches Vorgehen

1)Die Patienten

An der Untersuchung waren 26 Patienten im Alter zwischen 51 und 9o Jahren beteiligt.Altersmittelwert und - meridian betrugen übereinstimmend 73 Jahre.Die 12 weiblichen Kranken waren im Durchschnitt knapp 71 (im Meridian 69), die 14 männlichen Kranken durschnittlich 75 (im Meridian 74) Jahre alt.Alle wurden wegen bereits bekannter Herzinsuffizienz ärztlich,18 von ihnen sogar stationär behandelt.Die orale Therapie mit Digoxin (z.B. Lanicor^{R}), ß - Acetyldigoxin (z.B. Novodigal^{R}) oder ß - Methyldigoxin (Methildigoxin,z.B. Lanitop^{R}) war bereits so lange durch - geführt worden,daß vom Erreichen eines stabilen,therapeu - tischen Blutvollwirkspiegels ausgegangen werden mußte. Nach erfolgter,ausreichender Digitalisierung schien zusätzlich noch eine milde Diurese wünschenswert.

Da als Begleiterkrankungen nur eine obstruktive Lungenerkrankung in drei Fällen und eine Koronarinsuffi - zienz in sieben Fällen bekannt waren,ergab sich bei keinem der Patienten eine Gegenanzeige für eine Therapie mit Spironolakton (Aldactone^{R}).

2) Durchführung der Untersuchung

Die Patienten wurden zusätzlich zu der weiterhin in unver - änderter Dosierung durchgeführten Digitalistherapie eine Woche lang oral mit 2oo mg Spironolakton (Aldactone^{R}) täglich behandelt.

Vor und mindestens fünf bis sieben Tage nach Beginn der Therapie mit dem Aldosteronantagonisten wurde eine nüchtern - Blutuntersuchung durchgeführt.Seit der letzten Medikamenteneinnahme waren mindestens acht Stunden vergan- gen.Aus ungestauter Vene wurde Blut zur Bestimmung von Serum - Kalium,Serum - Natium ,Laktat,Pyruvat und des Digitalisspiegels entnommen.Die Untersuchung des

Säure-Basenhaushaltes machte zusätzlich Kapillarblut erforderlich. Die klinisch-chemische Untersuchung erfolgte stets im Anschluß an die Probenentnahme.

3)Klinisch-chemische und serologische Technik

Es wurden grundsätzlich Doppelwerte bestimmt,deren Mittelwert nur bei guter Präzision der Einzelmessungen (Abweichung höchstens ± 5 %) akzeptiert wurde.Bei ungenügender Übereinstimmung erfolgte ein erneuter Probenansatz.

a)Serum - Kalium

Herstellen einer Eichlösung:(Lösung 1)
Hierzu sind erforderlich : Stammlösung
Aqua destillata

5,o ml der Stammlösung werden mit 95,o ml Aqua destillata versetzt und gut durchmischt.

Herstellen einer Untersuchungslösung

Das Patientenblut wird etwa lo Minuten lang zentrifugiert. o,5 ml des so gewonnenen Serums werden mit 9,5 ml Aqua destillata versetzt und gut durchmischt.(Verdünnung 1:2o) Erkennbar hämolytisches Serum darf nicht verwendet werden.

Messung am Flammphotometer

Das mit einem Propan-Pressluftgemisch gespeiste Flammphotometer arbeitet nach dem Prinzip der Emissionsphotometrie.

Vor der ersten Probenuntersuchung wird das Gerät mit Lösung 1 geeicht.Der Vorgang wird während längerer Versuchsreihen regelmäßig wiederholt.

Die Meßwerte sind direkt am Photometer ablesbar. Normbereich dieser Methode: 3,6 - 5,2 mval K^+/l Serum

b)Serum - Natrium

Herstellen einer Eichlösung: (Lösung 2)
Hierzu sind erforderlich : Stammlösung
Aqua destillata

o,5 ml der Stammlösung werden mit 99,5 ml Aqua destillata versetzt und gut durchmischt.

Herstellen einer Untersuchungslösung

1 ml der für die Kaliumbestimmung hergestellten Untersuchungslösung wird mit 9,o ml Aqua dest. versetzt und gut durchmischt.(Verdünnung 1:2oo)

Messung am Flammphotometer

Das Flammphotometer wird mit Lösung 2 geeicht.Die Messung erfolgt nach demselben Prinzip wie bei der Kaliumbestimmung.
Normbereich : 135 - 15o mval Na^+/l Serum

Laktat

Prinzip

"L-Lactat wird in der von Lactat - Dehydrogenase katalysierten enzymatischen Reaktion durch NAD zu Pyruvat oxydiert.

$$\text{L-Lactat} + NAD^+ \rightleftharpoons \text{Pyruvat} + NADH + H^+$$

Das Gleichgewicht der Reaktion liegt weit auf der Seite von L-Lactat und NAD.Durch NAD - Überschuß,alkalisches Milieu und Abfangen des gebildeten Pyruvats mit Hydrazin kann das Gleichgewicht völlig auf die Seite von Pyruvat und NADH verschoben werden.Die während der Reaktion gebildete NADH - Menge ist äquivalent der L - Lactat - Menge."
Die Meßgröße ist NADH und wird bei Hg 365 nm photometrisch bestimmt. (Aus: Test-Fibel Lactat,Boehringer Mannheim GmbH)

Durchführung

Reagentien:
Perchlorsäure o,6 N (eiskalt)
Lösung 1 : o,5 M Glycinpuffer,pH 9,o;o,4 M Hydrazin
Lösung 2 : 27 mM NAD
Lösung 3 : Lactatdehydrogenase $\hat{=}$ 65o U / ml

Enteiweißen

o,5 ml aus ungestauter Vene entnommenes Blut werden sofort mit 1,o ml eiskalter o,6 N Perchlorsäure vermischt und anschließend lo Minuten zentrifugiert.

Sollwert

Für die Richtigkeitskontrolle werden o,5 ml Precinorm^{R} S mit 1,o ml Perchlorsäure versetzt und gut durchmischt. Nach dem Zentrifugieren erfolgt die Weiterverarbeitung ebenso wie die Bearbeitung der Blutproben nach dem Enteiweißen.

Sollwert: 29,4 mg/dl (27,6 bis 31,2 mg/dl)

Leerwert

Zur Bestimmung des Reagentienleerwertes wird anstelle des Überstandes nach Enteiweißen o,6 N Perchlorsäure eingesetzt.

Bestimmungsansatz

In ein Reagenzglas werden

2,oo ml	Lösung 1
o,2o ml	Überstand nach Enteiweißen (für den Leerwert nur o,6 N Perchlorsäure)
o,2o ml	Lösung 2
o,o2 ml	Lösung 3

pipettiert und genau eine Stunde lang in ein Wasserbad von 25°C gestellt.

Anschließend erfolgte die photometrische Messung gegen den Reagentienleerwert.Die Schichtdicke der Küvetten betrug 1,o cm.Es wurde ein Hg 365 nm - Filter verwendet. Die gemessene Extinktionsdifferenz (E_{Probe}-$E_{Leerwert}$= E) wurde mit dem Berechnungsfaktor 91,3 multipliziert und so der Laktatgehalt des Blutes in mg/loo ml bestimmt.

d) Pyruvat

Prinzip

"Pyruvat wird in der von Lactat-Dehydrogenase katalysierten enzymatischen Reaktion durch NADH zu L-Lactat reduziert.

$$\text{Pyruvat+NADH} + H^{+} \rightleftharpoons \text{L-Lactat} + NAD^{+}$$

Das Gleichgewicht der Reaktion liegt weit auf der Seite von L- Lactat und NAD. Die während der Reaktion verbrauch -

te NADH - Menge ist äquivalent der Pyruvat - Menge."
Die NADH - Abnahme wird photometrisch bei Hg 365 nm bestimmt. (Aus.:Testfibel Pyruvat,Boehringer Mannheim GmbH)

Durchführung

Reagentien:
Perchlorsäure 1,o N (eiskalt)
Lösung 1 : o,7 M Trikaliumphosphat
Lösung 2 : 2,5 mM NADH
Lösung 3 : Lactatdehydrogenase $\geq$ 9oo U/ml

Enteiweißen

5,o ml aus ungestauter Vene entnommenes Blut werden sofort mit 5,o ml eiskalter 1,o N Perchlorsäure vermischt und anschließend lo Minuten zentrifugiert.

Pufferung

2,5 ml Lösung 1 werden mit 5 ml Überstand gemischt.
Das Gemisch wird für 15 Minuten in den Kühlschrank gestellt und anschließend durch ein kleines Faltenfilter filtriert.

Bestimmungsansatz

Es werden

2,oo ml Filtrat
o,2o ml Lösung 2
in eine Küvette von 1,o cm Schichtdickte pipettiert , mit einem Plastikspatel gemischt und anschließend die Extinktion E_1 gemessen.Anschließend werden

o,o2 ml Lösung 3

zugegeben und nach etwa 5 Minuten die Extinktion E_2 gemessen. Falls die Reaktion nach 5 Minuten noch nicht zum Stillstand gekommen war,wurden weitere Messungen der Extinktion E_2 vorgenommen,bis diese einen stabilen Wert erreicht hatte.
Die Extinktionsdifferenz

$$E = E_2 - E_1$$

wird mit dem Berechnungsfaktor 7,97 multipliziert und so der Pyruvatwert in mg/1oo ml ermittelt.

e) Säure - Basenhaushalt

Blutentnahme

Am hyperämisierten Ohrläppchen durch Lanzettenstich gewonnenes Blut wird in drei heparinisierte Glaskapillaren gefüllt,die sofort unter Luftausschluß verschlossen werden.

Messung und Ablesung am Nomogramm

Die Bestimmung des aktuellen pH aus der ersten Blutprobe erfolgt am Radiometer - Astrup - Gerät Typ AME 1 ; die beiden übrigen Proben werden anschließend mit Gasgemischen von

4 % CO_2 und 96 % O_2

bzw. 8 % CO_2 und 92 % O_2

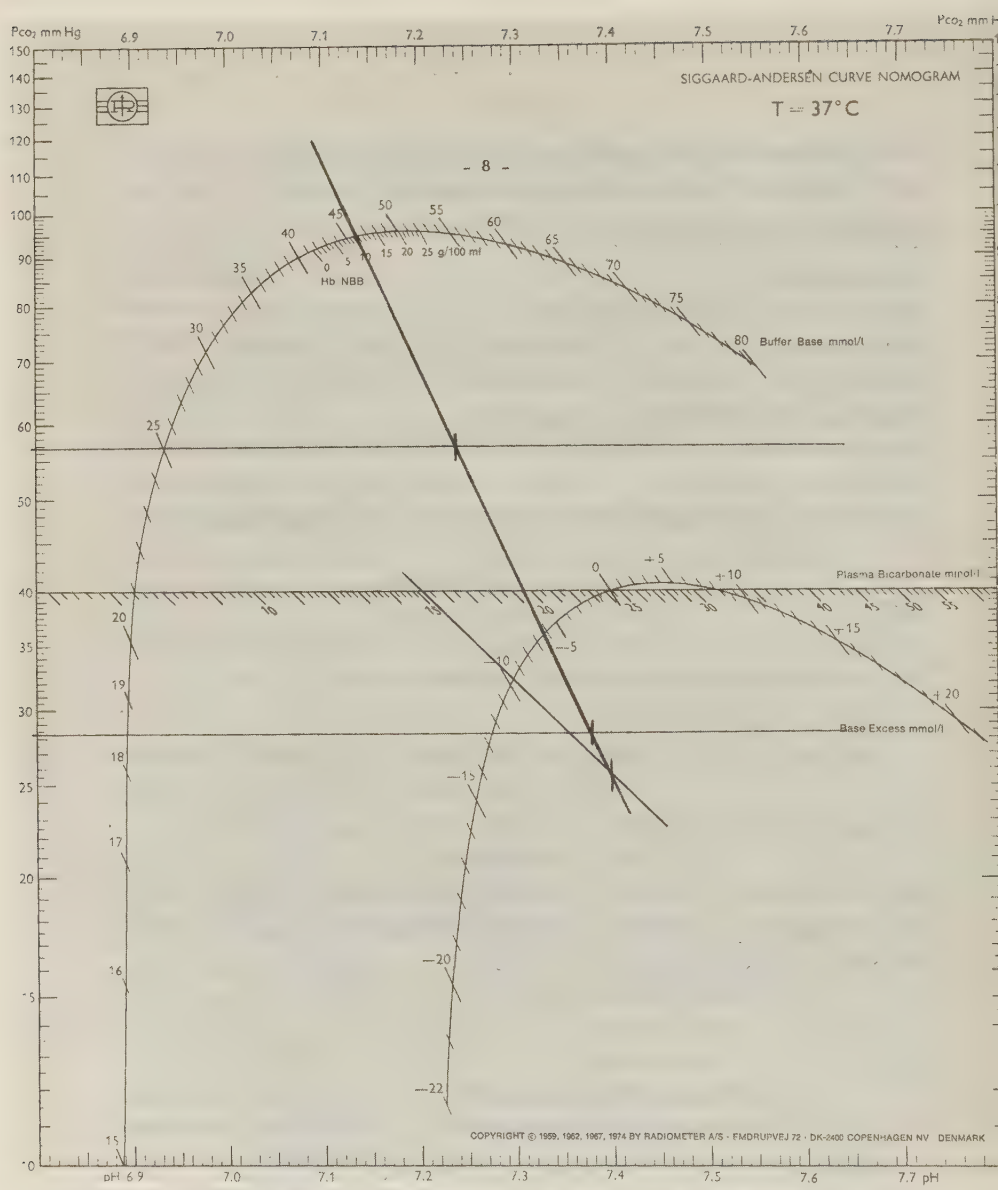
äquilibriert und danach an obigem Gerät ebenfalls der pH bestimmt. So ergeben sich drei Meßwerte :

- der aktuelle pH
- der pH nach Äquilibrierung mit einem Gasgemisch geringen CO_2 - Gehaltes und
- der pH nach Äquilibrierung mit einem Gasgemisch hohen CO_2 - Gahaltes .

Mit diesen drei Meßwerten lassen sich anhand des Nomogramms nach Siggard - Andersen (vgl. Abbildung auf Seite 8) folgende Parameter bestimmen :

aktuelles pCO_2
Base Excess
Pufferbasen
Standardbicarbonat
aktuelles Bicarbonat
Total - CO_2

In dieser Arbeit wird hauptsächlich Wert auf den aktuellen pH,das aktuelle pCO_2,den Basenüberschuß und das Standard - bicarbonat gelegt.



Patient's name: N. N.		Barometric pressure	756 mm Hg	READINGS			RESULTS	
Dept:	Sample No.:	CO_2 percentage	Cylinder No 1: 4 %	Before equilibration	Actual pH: 7,40		Actual Pco_2	25,5 mm Hg
			Cylinder No 2 8 %				Base Excess	−6,2 mmol/l blood
Date		CO_2 partial pressure	Cylinder No 1: 28,36 mm Hg	After equilibration	high Pco_2	pH: 7,24	Buffer Base	45,6 mmol/l blood
Hour of Sampling: 30-10-78			Cylinder No 2: 56,72 mm Hg		low Pco_2	pH: 7,38	Standard Bicarbonate	19,5 mmol/l plasma
Remarks:		Hemoglobin: g/100 ml		Readings made by:			Actual Bicarb.	15,2 mmol/l plasma
		Oxygen Saturation: percent		Signature:			Total CO_2	16,0 mmol/l plasma

CODE 984-200

References: Siggaard-Andersen, O. and Engel, K.: Scand. J clin Lab. Invest 12, 177, 1960. Radiometer Reprint AS7
Siggaard-Andersen, O.: Scand. J. clin. Lab. Invest 14, 598, 1962 Radiometer Reprint AS18
Siggaard-Andersen, O. and Salling, N.: Scand. J clin. Lab Invest. 27, 361, 1971 Radiometer Reprint AS47

f)Digoxin

α)Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)

Digoxin aus Patientenserum konkurriert mit Peroxidase -markiertem Digoxin um eine geringe,definierte Anzahl von Digoxin - Antikörpern an der Innenseite der zum Assay hinzugehörenden Teströhrchen.In dem sich etwa eine Stunde nach Inkubationsbeginn anschließenden Trennschritt (Aus - saugen und Ausspülen der Röhrchen) wird alles nicht an Antikörper gebundene Digoxin entfernt.Die Menge des nun zurückbleibenden,an die Teströhrcheninnenwand gebundenen POD-markierten Digoxins ist demnach umso geringer,je höher der Digoxin - Spiegel in der untersuchten Probe ist.

In einem zweiten Schritt wird das Ergebnis durch Zugabe von ABTS^{R} (2,2'-Azino-di-(3-äthyl-benzthiazolin -sulfonsäure(6))-diammoniumsalz)sichtbar und photometrisch meßbar gemacht.Das an das markierte Digoxin gebundene Enzym POD führt zu einer Farbstoffreaktion und damit zu einer Extinktionszunahme;unmarkiertes Digoxin führt zu keiner Reaktion.Das Ausmaß der Extinktionszunahme läßt indirekt somit Rückschlüsse auf den Medikamentenblutspiegel zu.

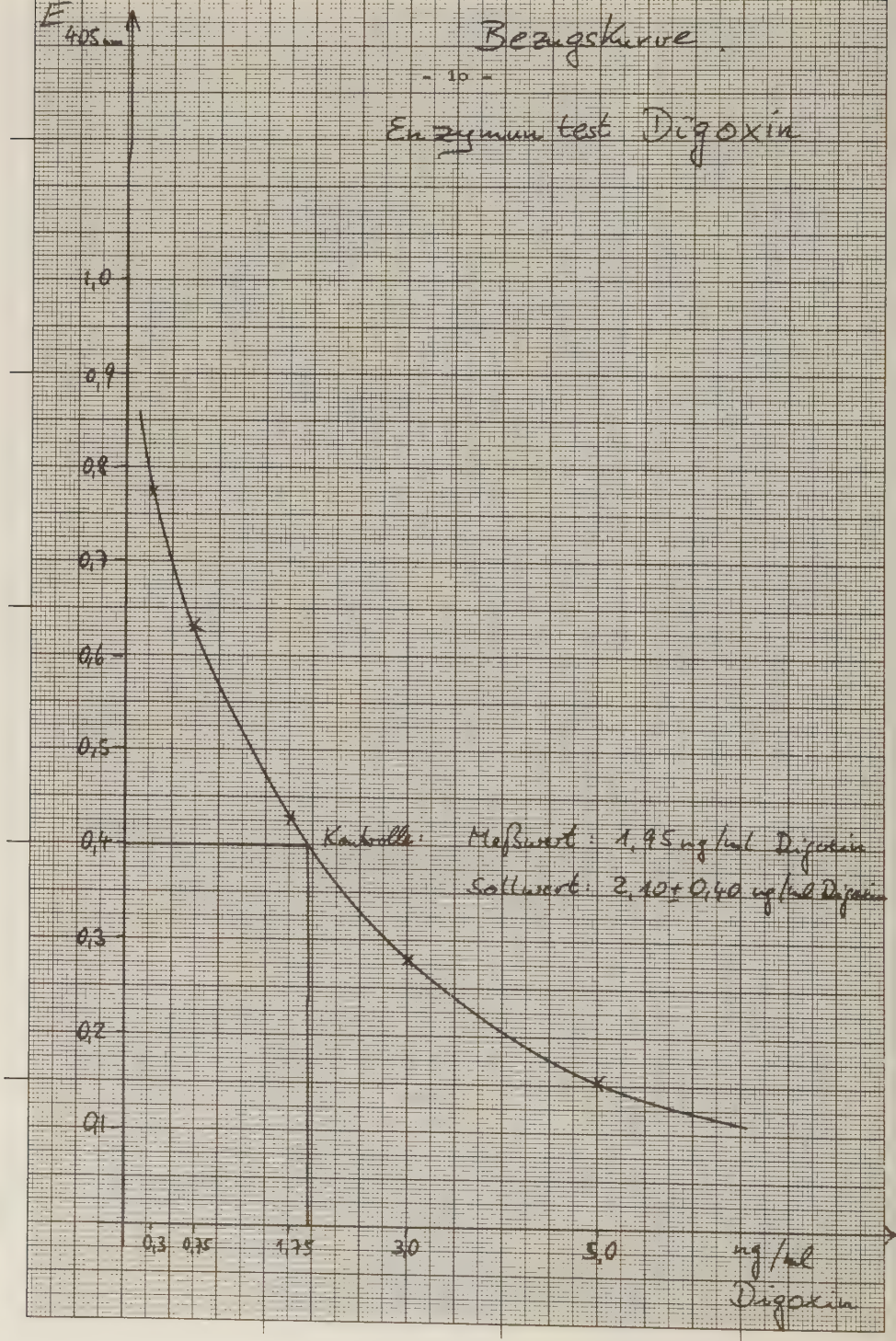
Weges des nicht-linearen Verhältnisses von Extinktionsveränderung und Digoxinspiegel muß die Auswertung anhand einer Bezugskurve erfolgen.(vgl.Abbildung),die mit Hilfe der mitgelieferten Standards gezeichnet wird.Als Stichprobe findet bei jedem Ansatz eine Überprüfung mit einem Kontrollserum statt.

Wegen der großen Aufwendigkeit dieses serologischen Tests mußten große Versuchsreihen angestrebt werden. Deswegen wurden die Seren bis zur Untersuchung bei -2o^{o}C eingefroren.Nur so konnte jeweils ein vertretbarer Umfang gewährleistet werden.

Die Kreuzreaktion dieses Tests mit Spironolakton und Canrenon soll nach Herstellerangaben zu vernachlässigen sein.

Bezugskurve

Enzymun test Digoxin



Durchführung

Reagenzien:

Lösung 1 : 4o mmol/l Phosphat - Puffer,pH 6,8
POD ca. 12 U/l
Rinderserumalbumin : o,25 %

Lösung 2 : Phosphat-Citrat - Puffer 1oo mmol/l,pH 5,o
Natriumperborat 1,47mmol/l
ABTS^{R}: 14 mmol/l

Lösungen 3:	Standards	Digoxin in Humanserum
	3 a	o,3 ng/ml
	3 b	o,75 ng/ml
	3 c	1,75 ng/ml
	3 d	3,oo ng/ml
	3 e	5,oo ng/ml

Lösung 4 : Kontrollserum: Sollwert : 2,1 $\pm$ o,4 ng/ml

Die Digoxinkonzentrationen der Standards und des Kontrollserums sind nicht bei allen Chargen dieses Tests identisch.Es werden hier die Werte der bei der Untersuchung verwendeten Chargen angegeben.

o,1 ml des Patientenserums (oder des Standards oder des Kontrollserums) werden zusammen mit 1,o ml Lösung 1 in beschichtete Teströhrchen pipettiert und etwa eine Stunde lang inkubiert.Nach der Inkubation bei Zimmertem - peratur wird der Röhrcheninhalt ausgesaugt und danach noch einmal mit gekühltem Leitungswasser ausgespült.

In jedes der sorgfältig trockengesaugten Röhrchen wird 1,o ml Lösung 2 gefüllt.Bei diesem Pipettiervorgang ist peinlich auf konstante Zeitintervalle zwischen dem Füllen der einzelnen Röhrchen zu achten,da ihr Inhalt später in genau denselben Zeitabständen in Küvetten überführt und am Photometer gemessen werden muß.

Das Ablesen am Photometer (Hg 4o5 nm) erfolgt etwa eine Stunde nach Zugabe der Lösung 2;die Messung erfolgt am gegen Lösung 2 auf Null abgeglichenen Photometer in Halbmikroküvetten von 1,o cm Schichtdicke.

Es zeigte sich bald,daß bei diesem Verfahren die abgelesenen Extinktionen derselben Proben und Standards im Doppel- bzw. Dreifachansatz häufig um mehr als $\pm$ 5 % voneinander abwichen,sodaß man sich mit einer Genauigkeit von $\pm$ 1o % zufrieden geben mußte.

β) Ab-TRAC Digoxin Solid Phase Radioimmunoassay Kit (^{125}I) RIA

Auch der Radioimmunoassay beruht auf dem Kompetitionsprin - zip.Markiertes 3-O-Succinyl-Digoxigenin Tyrosin (^{125}I) konkurriert mit unkarkiertem Digoxin aus der Patienten - probe um eine geringe Anzahl spezifischer Antikörper an der Innenwand der Teströhrchen.

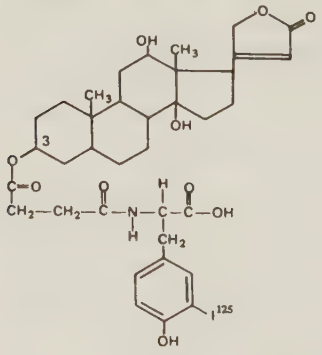


FIGURE 1

3-O-Succinyl Digoxigenin Tyrosine [^{125}I]

(Abbildung aus : Becton Dickinson:Ab-TRAC Digoxin Solid Phase Radioimmunoassay Kit (I^{125}),1979,S.3 und S.4)

Über der Antikörperbeschichtung der Teströhrchen befindet sich noch eine Schutzschicht,über der noch der markierte Tracer gelagert ist (vgl. obige Abbildung).Durch Zugabe von Pufferlösung und Standard bzw. Patientenserum wird die Schutzschicht gelöst und die Bindung des Digoxin an die Antikörper ermöglicht.Nach Inkubation bei $37^{o}\pm$ 1^{o}C für

eine Stunde werden die Röhrchen entleert und noch einmal mit Puffer gespült.Anschließend erfolgt die Auswertung in einem Gamma - Szintillationszähler,wobei für jede Probe 6o sec. benötigt werden.Der Ausgangszählwert ergibt sich aus den Teströhrchen 1 und 2,die kein unmarkiertes Digoxin enthalten und deswegen die höchste Zählrate ergeben.Die Die Zählraten der übrigen Teströhrchen werden in % des Ausgangswertes nach der Formel

$$\%\text{ des Ausgangswertes aus Röhrchen 1 \& 2} = \frac{\text{Zählrate von Standard oder Probe x loo}}{\text{Ausgangszählwert aus Röhrchen 1 \& 2}}$$

berechnet.Mit Hilfe der Standards und eines Logit - Log - Papiers(vgl. Abblidung) wird eine Bezugskurve gezeichnet, mit der dann die Digoxinkonzentration in den Patienten - seren ermittelt werden kann.

Auch bei diesem sehr aufwendigen serologischen Test mußte ein vernünftiger Umfang der Versuchsreihen angetrebt werden.Deshalb wurden die Seren bis zur Untersu - chung bei -2o°C eingefroren.

Die Kreuzreaktion dieses Tests mit Spironolakton und Canrenon soll nach Herstellerangaben zu vernachlässigen sein.

Durchführung

Reagentien

1)Digoxin Serum Standards

Standard A	o,o ng/ml Digoxin
Standard B	o,5 ng/ml Digoxin
Standard C	1,o ng/ml Digoxin
Standard D	1,5 ng/ml Digoxin
Standard E	2,o ng/ml Digoxin
Standard F	3,o ng/ml Digoxin
Standard G	5,o ng/ml Digoxin

2)Puffer

4oo ml o,1 M Phosphatpuffer in o,15 M Kochsalz-Lösung ,pH 7,o $\pm$ o,1

In die vorbereiteten Röhrchen werden gleichzeitig oder mindestens direkt hintereinander pipettiert :

o,o5o ml	Standard oder Patientenserum
1,ooo ml	Pufferlösung

Nach einstündiger Inkubation werden die Röhrchen entleert und mit Puffer ausgespült.Danach erfolgt die Auswertung mit dem Gamma - Szintillationszähler und der Bezugskurve, wie bereits zu Anfang dieses Abschnitts dargestellt.

III.Ergebnisse

1)Vorbemerkungen zur statistischen Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte im Rechenzentrum der Universität Würzburg.Dazu wurden den Meßwerten Variable zugeordnet,wobei die Variablen V(4) bis V(13) den Meßergebnissen vor,die Variablen V(14) bis V(23)den Meßwerten nach Einnahme von Aldactone^{R} entsprachen :

V(1)	Patientennummer
V(2)	Geschlecht
V(3)	Alter
V(4), V(14)	Digoxin - Spiegelbestimmung nach ELISA
V(5), V(15)	Digoxin - Spiegelbestimmung nach RIA
V(6), V(16)	Pyruvat
V(7), V(17)	Laktat
V(8), V(18)	Serum - Natrium
V(9), V(19)	Serum - Kalium
V(1o),V(2o)	aktueller pH
V(11),V(21)	pCO_2
V(12),V(22)	Standardbicarbonat
V(13),V(23)	Basenüberschuß
V(24)	Quotient aus V(7) : V(6)
V(25)	Quotient aus V(17) : V(16)

Als erstes wurden die Mittelwerte und deren Streuung bestimmt.Anschließend erfolgte die Prüfung auf Normal - verteilung für die Variablen V(4) bis V(23).Außer für V(4), V(6) und V(1o) konnten keine signifikanten Abweichungen von der Normalverteilung nachgewiesen werden.

V(4),V(6),V(1o) und V(24) wurden nach dem Wilcoxon - Test für verbundene Stichproben mit V(14),V(16),V(2o) bzw. V(25) verglichen.Bei allen übrigen Variablen wurde der t-Test durchgeführt.

Es wurde zusätzlich noch eine Korrelationsanalyse durchgeführt,die die Berechnung des Produkt - Korrelations- quotienten bzw. die Spearman'sche Rangkorrelation Rho umfaßte.

Diese Untersuchung verglich:

V(4) mit V(5) und V(14)
V(5) mit V(3),V(6),V(7),V(8),V(9),V(1o),V(11),V(12) V(13),V(15) und V(24)
V(14) mit V(15)
und V(15) mit V(3),V(16),V(17),V(18),V(19),V(2o),V(21) V(22),V(23) und V(25).

Folgende Bezeichnungen werden im folgenden verwendet :

n Patientenzahl
$\bar{x}$ Mittelwert
v_i Meßwert

s^2 = empirische Streuung $= \frac{\sum_1 (v_i - \bar{x})^2}{(n - 1)}$

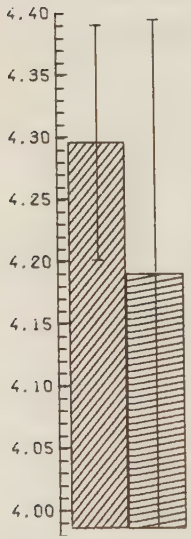
MFM = SEM = $s_{\bar{x}}$ = Mittlerer Fehler (Streuung) des Mittelwertes = $\frac{s}{\sqrt{n}}$

Wenn nicht ausdrücklich anders vermerkt,wurde das Signifikanzniveau auf $p < o,o5$ festgesetzt.

2)Die einzelnen Resultate

a)Serum - Kalium V(9),V19)

Die Mittelwerte ähnelten mit 4,296 (s=o,483,$s_{\bar{x}}$=o,o95) vor und 4,19o (s=1,o43,$s_{\bar{x}}$= o,2o5) mval/l Serum nach Gabe von Spironolakton einander sehr; es ließ sich keine statistisch - signifikante Änderung dieses Wertes nachweisen.



Mittelwert mit SM
von V(9) und V(19)

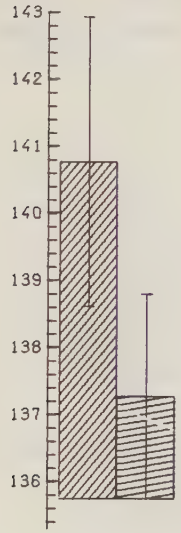
V(9) Kaliumspiegel vor Aldactone^{R} - Gabe
V(19)Kaliumspiegel nach Aldactone^{R} - Gabe

Der höchste und der niedrigste gemessene Wert betrugen für V(9) 5,7o bzw. 3,4o mval/l Serum und für V(19) 5,65 bzw. 2,45 mval/l Serum.

Wurden die Variablen V(9) in zwei Untergruppen mit Werten bis 4,2o mval/l Serum (n=11) und über 4,2o mval/l Serum unterteilt,erhöhte sich der Mittelwert der ersten Untergruppe nach Einnahme von Aldactone^{R} von 3,87 (s=o,291; $s_{\bar{x}}$= o,o87) auf 4,o2 (s=o,893,$s_{\bar{x}}$=o,269) mval/l Serum.Der Mittelwert der zweiten Untergruppe (n=15) erniedrigte sich von 4,6o (s=o,343;$s_{\bar{x}}$=o,o88) auf 4,32 (s=1,154;$s_{\bar{x}}$=o,297) mval/l Serum.Diese Daten waren statistisch nicht signifikant.

b)Serum - Natrium V(8),V(18)

Die Mittelwerte betrugen 14o,7 (s=11,o;$s_{\bar{x}}$=2,16) mval/l Serum vor und 137,3 (s=7,8;$s_{\bar{x}}$=1,53) mval / 1 Serum nach Einnahme von Aldactone^{R}.Die Abnahme des Serumkalium - spiegels erwies sich als statistisch signifikant.

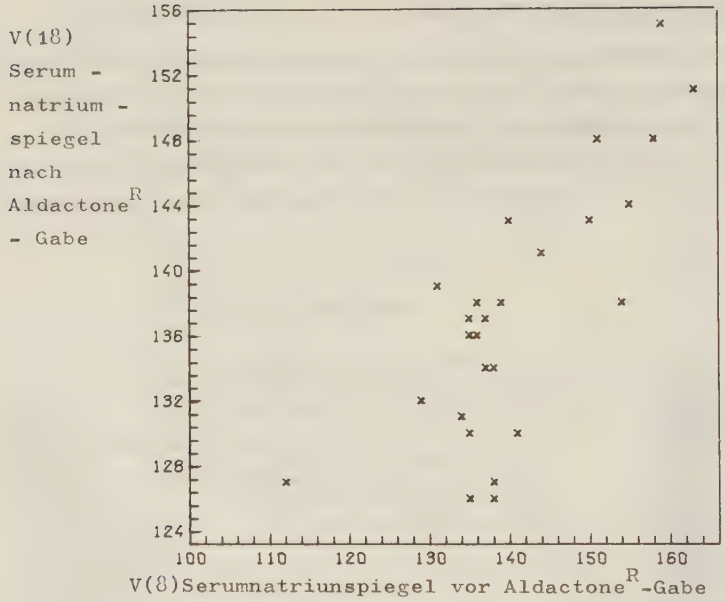


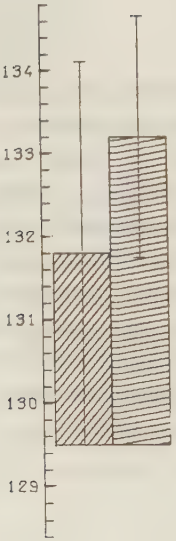
Mittelwert mit $s_{\bar{x}}$
von V(8) und V(18)

V(8)Natriumspiegel vor
Aldactone^{R}-Gabe
V(18)Natriumspiegel nach
Aldactone^{R}- Gabe

Der höchste und der niedrigste gemessene Wert betrugen für V(8) - vor der Einnahme des Aldosteronantagonisten - 112 mval/l Serum bzw. 163 mval/l Serum und für V(18) - nach der Gabe von Spironolakton - 126 bzw. 155 mval / 1 Serum.

Auch hier bot es sich an,die Meßwerte in zwei Unter - gruppen zu unterteilen.Die Variablen V(8) mit Werten bis zu 136 mval/l Serum wurden zusammengefaßt (n=1o). Es ergab sich ein Mittelwert von 131,8 (s= 7,315; $s_{\bar{x}}$= 2,31) mval/l Serum.Der Mittelwert der entsprechenden Variablen V(18) betrug 133,2 (s= 4,638 ; $s_{\bar{x}}$= 1,47) mval/l Serum.Der Anstieg des Natriumspiegels erwies sich statistisch nicht als signifikant.



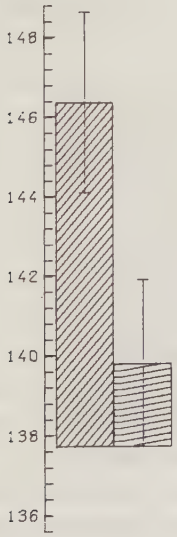


Mittelwert mit $s_{\bar{x}}$
von V(8) und V(18)
(Zusatzbedingung: es wurden nur
die Werte von V(8) und V(18)
berücksichtigt,für die galt:
V(8) ist kleiner oder gleich 136)

V(8) Serumnatriumspiegel vor
Aldactone R - Gabe

V(18) Serumnatriumspiegel nach
Aldactone R - Gabe

Der Durchschnittswert derjenigen übrigen Variablen V(8), die oberhalb von 136 mval/l Serum lagen (n=16),betrug 146,4 (s = 9,14 ; $s_{\bar{x}}$ = 2,29) mval/l Serum.Nach Einnahme von Spironolakton sank der Mittelwert der korrespondierenden Variablen V(18) auf 139,8 (s=8,42;$s_{\bar{x}}$=2,1o5) mval/l Serum. Bei statistischer Prüfung auf dem $p < o,oo1$ Signifikanz - niveau erwies sich die Abnahme des Natriumspiegels als hochsignifikant.



Mittelwert mit $s_{\bar{x}}$
von V(8) und V(18)

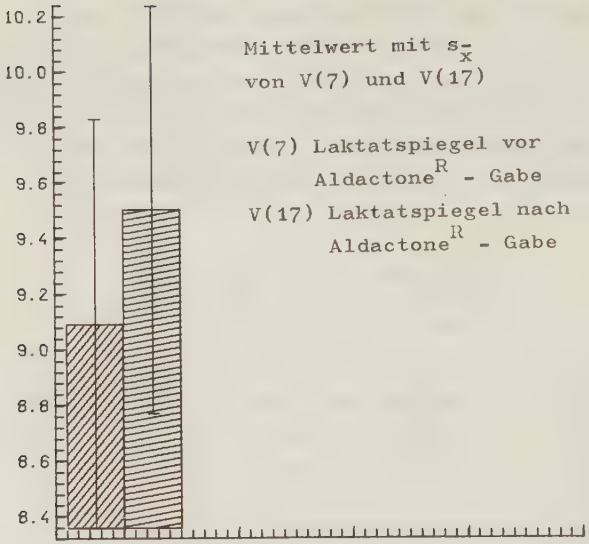
(Zusatzbedingung: es wurden nur solche Werte für V(8) und V(18) berücksichtigt,für die gilt: V(8) ist größer als 136.)

V(8) Serumnatriumspiegel vor Aldactone^{R} - Gabe
V(18)Serumnatriumspiegel nach Aldactone^{R} - Gabe

c) Laktat V(7),V(17)

Die Mittelwerte unterschieden sich mit 9,1o (s= 3,75; $s_{\bar{x}}$ = o,74) mg/1oo ml vor und 9,5o (s=3,74; $s_{\bar{x}}$= o,73) mg/1oo ml Blut nach Einnahme von Aldactone^{R} kaum voneinander.Eine statistisch signifikante Änderung des Laktatspiegels ließ sich nicht nachweisen.

Die höchsten und die niedrigsten gemessenen Werte betrugen 3,65 bzw. 15,7 mg/1oo ml Blut vor und 2,83 bzw.



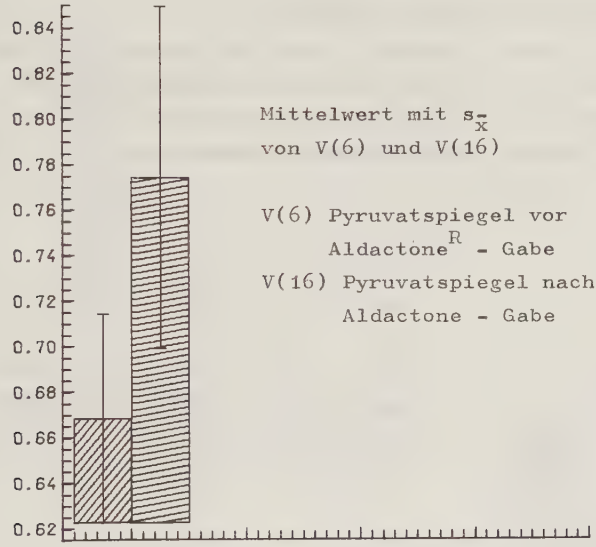
16,9 mg/1oo ml Blut nach Gabe von Spironolakton.

Für die Variable V(7) wurde bei der Unterteilung in Untergruppen die Grenze bei 11,o mg/1oo ml Blut fest - gelegt.Der Mittelwert der ersten Untergruppe (n= 18),die die Werte bis 11,o mg/1oo ml Blut umfaßte,lag bei 7,o3 (s= 2,28 ; $s_{\bar{x}}$= o,54) mg/1oo ml Blut.Der Durchschnittswert der korrespondierenden Variablen V(17) lag mit 9,33 (s= 3,29 ; $s_{\bar{x}}$= o,78) mg/1oo ml Blut deutlich höher. Statistische Signifikanz war nachweisbar.

Der Mittelwert der zweiten Untergruppe,in der alle Werte über 11,o mg/1oo ml zusammengefaßt waren (n = 8), betrug 13,72 (s = 1,5o; $s_{\bar{x}}$= o,53) vor und 9,9o (s= 4,85 ; $s_{\bar{x}}$= 1,71) mg / loo ml Blut nach der Gabe des Aldosteron - antagonisten.Statistische Signifikanz ließ sich nach - weisen.

d)Pyruvat V(6),V(16)

Die Meßergebnisse betrugen im Mittel o,668 (s= o,23 ; $s_{\bar{x}}$= o,o5) mg/1oo ml Blut vor und o,774 (s=o,384 ; $s_{\bar{x}}$= o,o75) mg/1oo ml Blut nach Gabe von Spironolakton. Statistisch signifikante Unterschiede ließen sich nicht nachweisen.



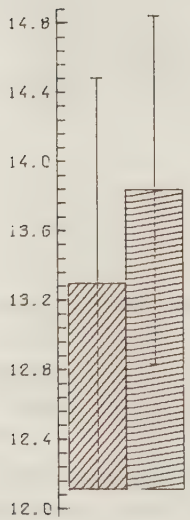
Der höchste bzw. der niedrigste gemessene Wert betrugen für V(6) o,41 bzw. 1,39 mg/1oo ml Blut und für V(16) o,3o bzw. 1,5o mg/1oo ml Blut.

Eine Unterteilung der Variablen V(6) in Untergruppen mit Grenze bei o,6o mg/1oo ml Blut ergab einen deutlichen Anstieg des Mittelwertes der ersten Untergruppe,die alle Werte bis o,6o mg/1oo ml Blut umfaßte (n= 13),von o,5o3 (s= o,o62; $s_{\bar{x}}$= o,o17) mg/ 1oo ml vor Gabe von Aldactone® auf o,798 (s=o,418; $s_{\bar{x}}$= o,116)mg/1oo ml Blut.Statistische Signifikanz konnte nachgewiesen werden.

Bei der zweiten Untergruppe (n=13) ließ sich keine signifikante Änderung des Pyruvatspiegels nach Gabe von Aldactone^{R} nachweisen.Die Mittelwerte betrugen für V(6) o,828 (s= o,212 ; $s_{\bar{x}}$= o,o59) mg/1oo ml Blut und für V(16) o,8o8 (s= o,397 ; $s_{\bar{x}}$= o,11o) mg/1oo ml Blut.

e) Der Laktat - Pyruvat - Quotient V(24),V(25)

Der Laktat - Pyruvat - Quotient betrug im Mittel 13,296 (s= 6,o5 ; $s_{\bar{x}}$= 1,19) vor und 13,836 (s= 5,14 ; $s_{\bar{x}}$= 1,o1) nach Einnahme des Aldosteronantagonisten. Ein statistisch signifikanter Unterschied bestand nicht.



Mittelwert mit $s_{\bar{x}}$
von V(24) und V(25)

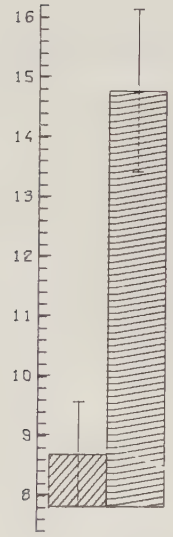
V(24) Laktat - Pyruvat - Quotient vor Aldactone^{R}- Gabe

V(25) Laktat - Pyruvat - Quotient nach Aldactone^{R}- Gabe

Die höchsten und die niedrigsten errechneten Werte lagen für V(24) bei 5,39 bzw. 25,5 und für V(25) bei 5,15 bzw. 22,8.

Bei der sich anschließenden Einteilung wurden in der ersten Untergruppe alle Variablen V(24) erfaßt,die

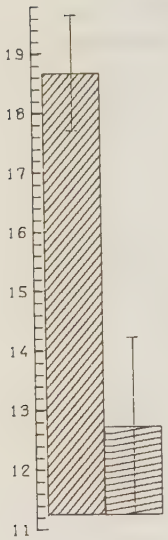
zwischen 0 und 13 lagen (n=14).Der Mittelwert lag bei 8,684 (s = 3,32 ; $s_{\bar{x}}$ = o,89).Die korrespondierenden Variablen V(25) mit dem Durchschnittswert von 14,78 (s = 5,118 ; $s_{\bar{x}}$= 1,37) lagen statistisch signifikant höher.



Mittelwert und $s_{\bar{x}}$
von V(24) und V(25)
(Zusatzbedingung: Es wurden nur die Werte für V(24) und V(25) berücksichtigt,für die galt: V(24) ist kleiner oder gleich 13)

V(24) Laktat - Pyruvat - Quotient vor Aldactone^{R} - Gabe
V(25) Laktat - Pyruvat - Quotient nach Aldactone^{R} - Gabe

Die Variablen V(24) der zweiten Untergruppe,die oberhalb von 13 lagen (n = 12), betrugen im Mittel 18,68 (s = 3,4o ; $s_{\bar{x}}$= o,98). Der Durchschnittswert der korres - pondierenden Variablen V(25) war 12,74 (s = 5,16 ; $s_{\bar{x}}$= 1,49). Der Laktat - Pyruvat - Quotient war nach Gabe von Aldactone^{R} signifikant niedriger.



Mittelwert mit $s_{\bar{x}}$
von V(24) und V(25)

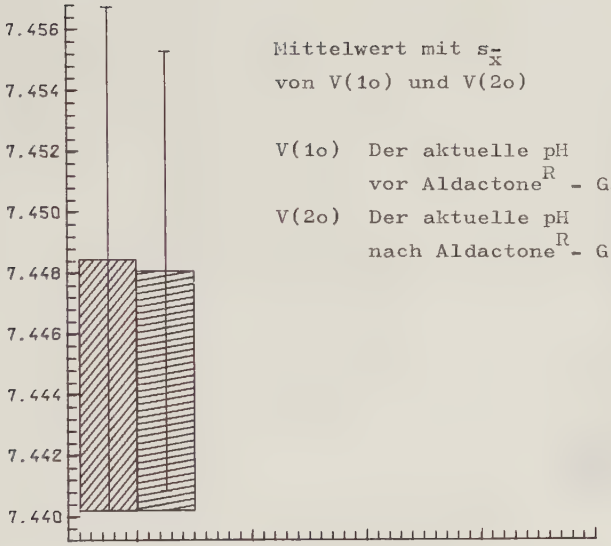
(Zusatzbedingung:berücksichtigt wurden nur die Werte für V(24) und V(25) ,für die galt: V(24) ist größer als 13)

V(24) Laktat - Pyruvat - Quotient
vor Aldactone^{R} - Gabe
V(25) Laktat - Pyruvat - Quotient
nach Aldactone^{R} - Gabe

f) Säure - Basenhaushalt V(1o),V(2o) ; V(11),V(21)
V(12),V(22) ; V(13),V(23)

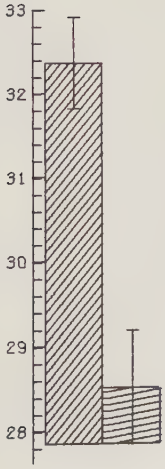
Statistisch signifikante Änderungen des aktuellen pH ergaben sich nicht durch die Gabe von Spironolakton. Die Mittelwerte betrugen pH 7,448 (s= o,o42 ; $s_{\bar{x}}$= o,oo8) für V(1o) und 7,448 (s= o,o37 ; $s_{\bar{x}}$= o,oo7) für V(2o).Die höchsten und die niedrigsten gemessenen Werte betrugen pH 7,4o bzw. 7,51 für V(1o) und 7,39 bzw. 7,52 für V(2o).

Beim Kohlendioxyd - Partialdruck, im folgenden kurz als pCO_2 bezeichnet V(11),V(21) , bei Standardbicarbonat V(12),V(22), und beim Basenüberschuß ließen sich auf dem $p < o,oo1$ Niveau hochsignifikante Änderungen nachweisen. Der pCO_2 sank von durchschnittlich 32,37 (s= 2,81 ; $s_{\bar{x}}$=o,55) mm Hg auf 28,53 (s= 3,44 ; $s_{\bar{x}}$ = o,67) mm Hg. Der Mittel - wert des Standardbicarbonats sank von 23,58 (s= 2,3o ; $s_{\bar{x}}$ = o,45) mmol/l Plasma auf 21,85 (s= 1,73 ; $s_{\bar{x}}$=o,34)mmol/l



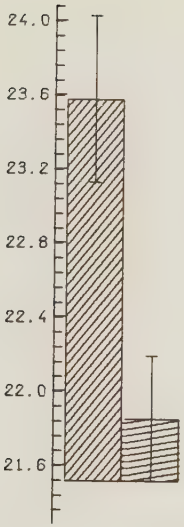
Mittelwert mit $s_{\bar{x}}$
von V(1o) und V(2o)

V(1o) Der aktuelle pH
vor Aldactone^{R} - Gabe
V(2o) Der aktuelle pH
nach Aldactone^{R}- Gabe



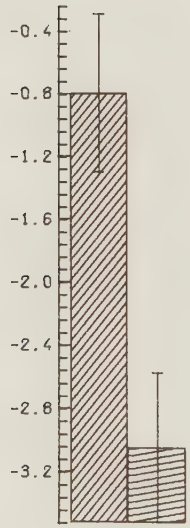
Mittelwert und $s_{\bar{x}}$
von V(11) und V(21)

V(11) Der pCO_2 vor Aldactone^{R}- Gabe
V(21) Der pCO_2 nach Aldactone^{R}- Gabe



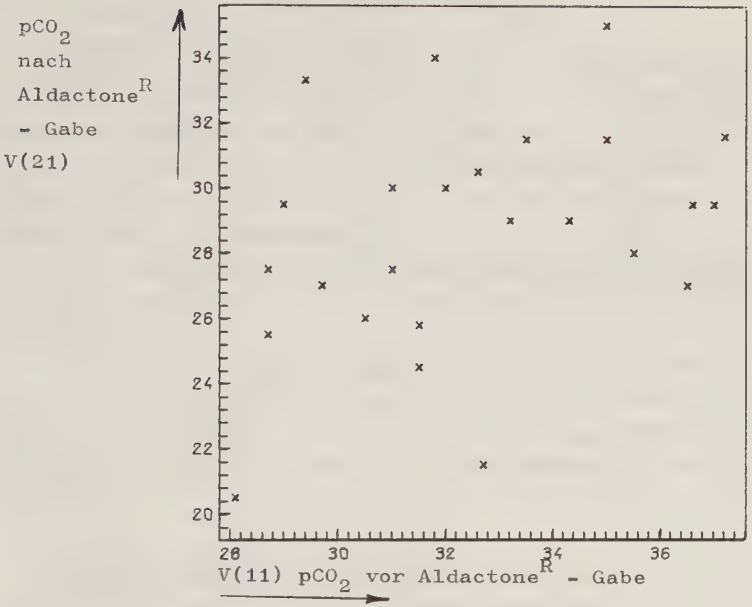
Mittelwert mit $s_{\bar{x}}$
von V(12) und V(22)

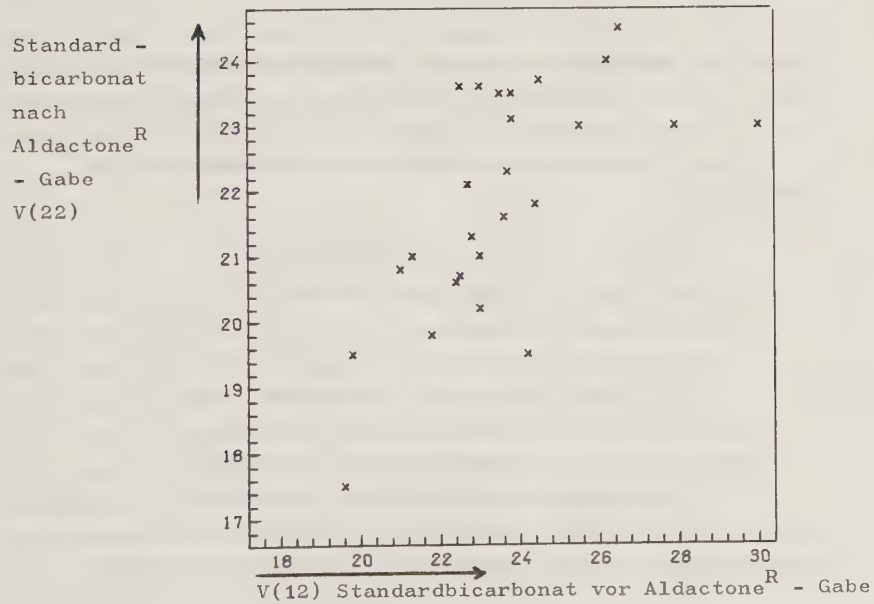
V(12) Das Standardbicarbonat vor Aldactone^{R} - Gabe
V(22) Das Standardbicarbonat nach Aldactone^{R} - Gabe

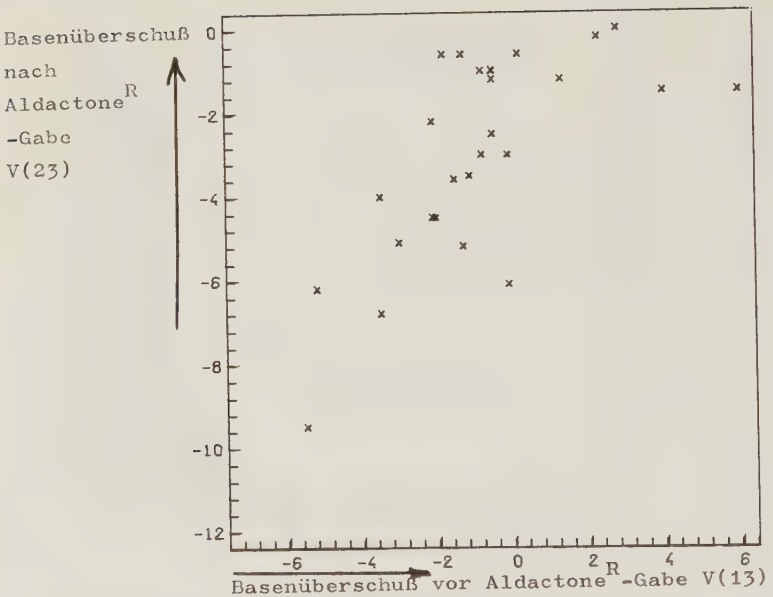


Mittelwert mit $s_{\bar{x}}$
von V(13) und V(23)

V(13) Basenüberschuß vor Aldactone^{R} - Gabe
V(23) Basenüberschuß nach Aldactone^{R} - Gabe


pCO2 nach Aldactone® - Gabe V(21)
34
32
30
28
26
24
22
20
26
30
32
34
36
V(11) pCO2 vor Aldactone® - Gabe


Standard - bicarbonat nach Aldactone® - Gabe V(22)
24
23
22
21
20
19
18
17
18
20
22
24
26
28
30
V(12) Standardbicarbonat vor Aldactone® - Gabe



Plasma. Das arithmetische Mittel des Basenüberschusses fiel von -o,79 (s= 2,58 ; $s_{\bar{x}}$= o,51) mmol/l Blut auf -3,o4 (s= 2,42; $s_{\bar{x}}$= o,47) mmol/l Blut.

Die höchsten und die niedrigsten gemessenen Werte betrugen für

den pCO_2:

28,1 bzw. 37,2 mm Hg für V(11)

2o,5 bzw. 35,o mm Hg für V(21)

das Standardbicarbonat :

19,6 bzw. 3o,o mmol/l Plasma für V(12)

17,5 bzw. 24,5 mmol/l Plasma für V(22)

und den Basenüberschuß :

6,o bzw. -5,5 mmol/l Blut für V(13)

0 bzw. -9,5 mmol/l Blut für V(23).

Als Gesamtbild ergibt sich eine Verschiebung in Richtung auf eine leichte, voll kompensierte metabolische Azidose.

g) Digoxin V(4),V(5),V(14),V(15)

α) Ergebnisse nach dem ELISA - Test

Der Mittelwert der Variablen V(4) lag mit 1,1o8 (s=o,718 ; $s_{\bar{x}}$= o,14o) ng/ml Serum deutlich unter dem der Variablen V(14) mit 1,456 (s= o,727 ; $s_{\bar{x}}$ = o,142).Statistische Signifikanz war nachweisbar.

Der niedrigste und der höchste gemessene Wert lagen für V(4) bei O bzw. 3,6 ng/ml und für V(14) bei O bzw. 3,25 ng/ml.

Der Korrelationskoeffizient für V(4) und V(14) betrug o,564.Nach Lienert ist es möglich,den Korrelationskoeffi - zienten von nicht normalverteilten Variablen - hier also der Variablen V(4)-als "descriptives Zusammenhangsmaß" zu verwerten.

β) Ergebnisse nach dem RIA - Test

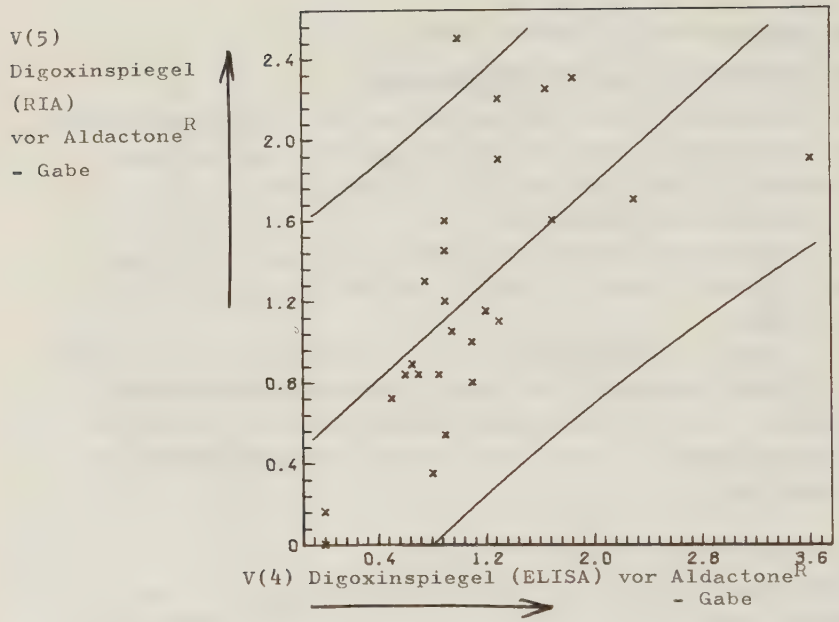
Der Mittelwert der V(5) lag mit 1,238 ($s_{\bar{x}}$ = o,67 ; $s_{\bar{x}}$= o,131) ng/ml Serum auf dem gleichen Niveau wie das arithmetische Mittel der V(15) mit 1,245 (s=o,6o4 ; $s_{\bar{x}}$ = o,118). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Meßergebnissen vor und nach Gabe von Aldactone^{R} ließen sich nicht nachweisen.

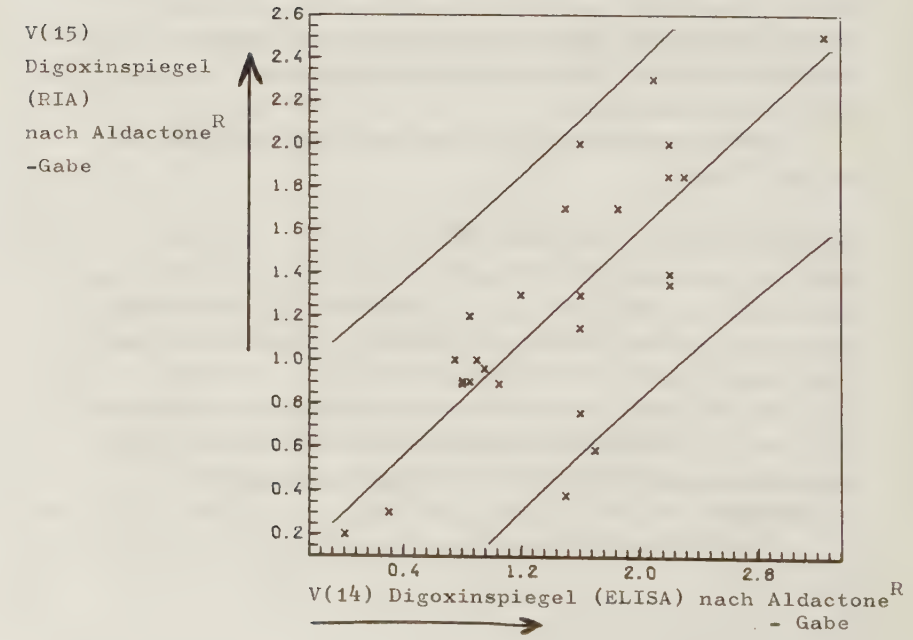
Der Korrelationskoeffizient für V(5) und V(15) lag bei r= o,8o8.

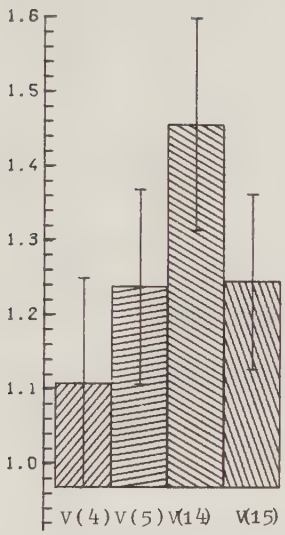
γ) Vergleich von ELISA und RIA

Beim Vergleich der Variablen V(4) und V(5) ergab sich kein signifikanter Unterschied. Beim Vergleich der Messungen nach Gabe von Spironolakton lag V(14) jedoch signifikant höher als V(15).

Der Korrelationskoeffizient von V(4) und V(5) betrug r= o,642.Er ist auch hier nach Lienert als "descriptives Zusammenhangsmaß" zu werten. Die Regressionsgeraden wurden auf:


V(5)
Digoxinspiegel
(RIA)
vor Aldactone R
- Gabe
2.4
2.0
1.6
1.2
0.8
0.4
0
0.4
1.2
2.0
2.8
3.6
V(4) Digoxinspiegel (ELISA) vor Aldactone R
- Gabe


V(15)
Digoxinspiegel
(RIA)
nach Aldactone R
-Gabe
2.6
2.4
2.2
2.0
1.8
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.4
1.2
2.0
2.8
V(14) Digoxinspiegel (ELISA) nach Aldactone R
- Gabe



Mittelwert mit $s_{\bar{x}}$
von V(4),V(5),V(14) und V(15)

Digoxinspiegel :

V(4)	vor Aldactone^{R} - Gabe (ELISA)
V(5)	vor Aldactone^{R} - Gabe (RIA)
V(14)	nach Aldactone^{R} - Gabe (ELISA)
V(15)	nach Aldactone^{R} - Gabe (RIA)

V(5) = o,598 • V(4) + o,575
V(4) = o,688 • V(5) + o,256
berechnet.

Der Korrelationskoeffizient von V(14) und V(15) belief sich auf r= o,781.Als Regressionsgeraden wurden :

V(15) = o,649 • V(14) + o,3oo
V(14) = o,941 • V(15) + o,285
berechnet.

δ)Vergleich des Digoxin - Spiegels mit anderen Meßwerten

Der Vergleich des Digoxin - Spiegels mit anderen Variablen ergab keine deutlichen Korrelationen.

3)Tabellarische Ergebnisübersicht

Meßwert	Variable	Bedingung	n	Mittelw.	s	$s_{\bar{x}}$	stat.Signifikanz
Serum Kalium in mval/l Ser.	V(9)	keine	26	4,296	o,483	o,o95	nein
	V(19)	keine	26	4,19o	1,o43	o,2o5	
	V(9)	$0 < V(9) \leq 4{,}2o$	11	3,87	o,291	o,o87	nein
	V(19)	$0 < V(9) \leq 4{,}2o$	11	4,o2	o,893	o,269	
	V(9)	$4{,}2o < V(9)$	15	4,6o	o,343	o,o88	nein
	V(19)	$4{,}2o < V(9)$	15	4,32	1,154	o,297	
Serum - Natrium in mval/l Ser.	V(8)	keine	26	14o,7	11,o	2,16	ja
	V(18)	keine	26	137,3	7,8	1,53	
	V(8)	$0 < V(8) \leq 136$	1o	131,8	7,3	2,31	nein
	V(18)	$0 < V(8) \leq 136$	1o	133,2	4,6	1,47	
	V(8)	$137 \leq V(8)$	16	146,4	9,14	2,29	ja
	V(18)	$137 \leq V(8)$	16	139,8	8,42	2,11	
Laktat in mg/1oo ml Blut	V(7)	keine	26	9,1o	3,75	o,74	nein
	V(17)	keine	26	9,5o	3,74	o,73	
	V(7)	$0 < V(7) \leq 11{,}o$	18	7,o3	2,28	o,54	ja
	V(17)	$0 < V(7) \leq 11{,}o$	18	9,33	3,29	o,78	
	V(7)	$11{,}o < V(7)$	8	13,72	1,5o	o,53	ja
	V(17)	$11{,}o < V(7)$	8	9,9o	4,85	1,71	

Meßwert	Variable	Bedingung	n	Mittelw.	s	$s_{\bar{x}}$	stat. Signifikanz
Pyruvat in mg/1oo ml Blut	V(6)	keine	26	o,668	o,23	o,o5	nein
	V(16)	keine	26	o,774	o,38	o,o75	
	V(6)	$0 < V(6) \leqslant o,6o$	13	o,5o3	o,o6	o,o17	ja
	V(16)	$0 < V(6) \leqslant o,6o$	13	o,798	o,42	o,116	
	V(6)	$o,6o < V(6)$	13	o,828	o,212	o,o59	nein
	V(16)	$o,6o < V(6)$	13	o,8o8	o,397	o,11o	
Laktat - Pyruvat -Quotient	V(24)	keine	26	13,3o	6,o5	1,19	nein
	V(25)	keine	26	13,84	5,14	1,o1	
	V(24)	$0 \leqslant V(24) \leqslant 13$	14	8,68	3,32	o,89	ja
	V(25)	$0 \leqslant V(24) \leqslant 13$	14	14,78	5,12	1,37	
	V(24)	$13 < V(24)$	12	18,68	3,4o	o,98	ja
	V(25)	$13 < V(24)$	12	12,74	5,16	1,49	
aktueller pH	V(1o)	keine	26	7,448	o,o42	o,oo8	nein
	V(2o)	keine	26	7,448	o,o37	o,oo7	
pCO_2 in mm Hg	V(11)	keine	26	32,37	2,81	o,55	ja
	V(21)	keine	26	28,53	3,44	o,67	

Meßwert	Variable	n	Mittelw.	s	$s_{\bar{x}}$	stat.Signifikanz
Standardbicabonat in mmol/l Plasma	V(12)	26	23,58	2,3o	o,45	ja
	V(22)	26	21,85	1,73	o,34	
Basenüberschuß in mmol/l Blut	V(13)	26	-o,79	2,58	o,51	ja
	V(23)	26	-3,o4	2,42	o,47	
Digoxin in ng/ml Serum	V(4)	26	1,1o8	o,718	o,14o	ja
	V(14)	26	1,456	o,727	o,142	
	V(5)	26	1,238	o,67	o,131	nein
	V(15)	26	1,245	o,6o	o,118	
	V(4)	26	1,1o8	o,718	o,14o	nein
	V(5)	26	1,238	o,67	o,131	
	V(14)	26	1,456	o,727	o,142	ja
	V(15)	26	1,245	o,6o	o,118	

In der Spalte " Stat. Signifikanz " wird angegeben,ob zwischen den Variablen ein statistisch signifikanter Unterschied auf dem $p < o,o5$ Niveau besteht.

Meßwert	Variable	Korrelationskoeffizient r
Digoxin	V(4) V(14)	o,564
	V(5) V(15)	o,8o8
	V(4) V(5)	o,642
	V(14) V(15)	o,781

Der Vergleich des Digoxin - Spiegels mit anderen Variablen ergab keine deutlichen Korrelationen.

IV. Diskussion

Die Herzinsuffizienz macht häufig eine kombinierte Therapie mit Digitalispräparaten und Diuretika erforderlich. Diuretika greifen in den Elektrolyt- und Säure-Basenhaushalt ein;ein erniedrigter Serum - Kaliumspiegel ist wegen der Gefahr digitalisinduzierter Nebenwirkungen jedoch unerwünscht.Ein "kaliumsparendes" Diuretikum ist daher für die kombinierte Therapie mit Digitalispräparaten am besten geeignet ; dies gilt ganz besonders dann,wenn ihm - wie dem Spironolakton - selbst positiv inotrope Wirkungen zugeschrieben werden.

In der Literatur wird die gegenüber anderen Diuretika geringe Kaliumausscheidung durch Aldosteronantagonisten beschrieben.(Koczorek,1961 ; Krück,Hild 196o)Es konnte außerdem gezeigt werden,daß sich unter Spironolakton - behandlung niedrige Serumkaliumspiegel leicht erhöhten, normale Werte unverändert blieben und relativ hohe Spiegel gesenkt wurden.(Meyer , 1977 ; Ebschner , 1979) Meyer deutet die Wirkung der Aldosteronantagonisten im Sinne einer Normalisierung des Serum - Kalium - spiegels.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen ein ähnliches Bild.Es zeigt sich keine signifikante Veränderung des Serum- Kaliumspiegels . Auch bei der Unterteilung in Untergruppen mit niedrigen bzw. hohen Ausgangswerten vor der Spironolaktongabe ergeben sich keine signifikanten Änderungen nach Gabe von Aldactone^{R} . Die Mittelwerte zeigen allerdings eine Tendenz in der aus der Literatur bekannten Richtung.Die diuretische Therapie konnte also ohne eine nennenswerte Belastung des Serum- Kaliumspiegels durchgeführt werden.Durch die Behandlung ausgelöste, bedrohliche Hyperkaliämien wurden nicht beobachtet. Koczorek beschreibt jedoch Anstiege des Serumkaliums bis auf etwa 8 mval/1, weswegen eine regelmäßige Kontrolle des Serum - Kaliumspiegels unter Aldactone^{R} Therpie

empfehlenswert ist.

Die Entwässerung eines herzinsuffizienten Organismus ist entweder mit einer weitgehenden Restriktion der Kochsalzzufuhr oder durch eine vermehrte Natriumausscheidung erreichbar.Da sich die kochsalzarme Diät bei den in der Regel sehr alten Patienten (Durchschnittsalter 73 Jahre) häufig nur sehr schwer bzw. gar nicht durchführen läßt, ist eine unterstützende diuretische Therapie erforderlich. Die vermehrte Natrium- und Wasserausscheidung durch Aldosteronantagonisten gilt in der Literatur als erwiesen. (Krück,Hild , 196o ; Buchborn,Koczorek 1962)

Erwartungsgemäß sank auch in der vorliegenden Unter - suchung der Natriumspiegel signifikant ab.Bei näherer Betrachtung zeigt sich jedoch,daß vor allem Patienten mit hohen Natium - Spiegeln einen deutlichen Abfall dieses Wertes zeigten.Bei denjenigen Patienten,die von Anfang an einen relativ niedrigen Na^+ - Wert hatten, blieben die Meßergebnisse auf demselben Niveau.Dies scheint den Befunden von Buchborn zu widersprechen,der bei Kochsalzrestriktion eine verstärkte Wirkung der Aldosteronantagonisten beschrieb.Das Ergebnis der vor - liegenden Arbeit läßt sich nur so interpretieren,daß die vermehrte renale Na^+-Ausscheidung durch Ausschwemmung von Oedemflüssigkeit zurück in die Blutbahn kompensiert worden sein muß.

Laktat,Pyruvat und der sogenannte Laktat-Pyruvat - Quotient sollen gemeinsam betrachtet werden,da sie über die Laktatdehydrogenase in der Reaktion

$$\text{Pyruvat} + NADH_2 \rightleftharpoons \text{Laktat} + NAD$$

in einem Gleichgewicht stehen,das unter normalen Stoff - wechselbedingungen weitgehend auf seiten des Laktats steht. (Förster 1977)

In vielen Arbeiten wird von Milchsäure und Brenztrauben - säure gesprochen.Diese Säuren liegen beim pH des Blutes jedoch praktisch vollständig anionisch vor,sodaß es

berechtigt ist,von Laktat und Pyruvat zu sprechen. (Förster,1977)

Viele Autoren messen Laktat und Pyruvat vor und nach ergometrischer Belastung.(Keul u.a.,1965; Heiss u.a., 1975) Aufgrund des hohen Lebensalters war eine derartige Belastung den in dieser Studie behandelten Patienten nicht zumutbar,sodaß nur Meßwerte "in Ruhe" vorliegen.

Laudahn (1959) beschreibt eine leichte Erhöhung des Pyruvates bei Herzinsuffizienz; entsprechendes konnte auch in dieser Arbeit mit durchschnittlichen Pyruvat - werten von o,67 mg/1oo ml vor und o,77 mg/1oo ml nach Aldactone^{R}-Gabe beobachtet werden.Die Höhe des Pyruvat - spiegels steht nach Laudahn jedoch in keiner Beziehung zum Schweregrad der Herzinsuffizienz.Diese Auffassung kann bei der deutlichen klinischen Besserung der Patienten bei gleichzeitigem Anstieg des Pyruvatspiegels nur bestätigt werden.

Nach Laudahn gehen schwere Herzinsuffizienzen auch mit einer Erhöhung des Laktatspiegels einher. Das Herz, das im Gegensatz zur Skelettmuskulatur Laktat nicht an das Blut abgibt,sondern Laktat als Energieträger aus dem Blut entnimmt (Keul in : Reindell,Roskamm : Herzkrankheiten,1977 ;Heiss u.a.,1975),soll bei herzinsuffizienten Patienten weniger Laktat verwerten als bei Normalpersonen.

Erhöhte Laktatspiegel wurden in der vorliegenden Untersuchung weder als Durchschnittswerte,noch als Einzelmessungen beobachtet.Dies gilt sowohl für die Messungen vor,als auch für die Werte nach Gabe des Aldosteronantagonisten. Die im folgenden noch zu diskutierende leichte metabolische Azidose nach diuretischer Therapie ist folglich nicht als Laktat - Azidose zu interpretieren.

Bei Unterteilung der Ausgangswerte in Untergruppen mit relativ hohen bzw. niedrigen Meßwerten bewegen sich die Laktat-

spiegel nach Gabe von Spironolacton auf den von Förster für gesunde Normalpersonen angegebenen Mittelwert von 9 mg / 1oo ml zu.

Der Laktat - Pyruvat - Quotient liegt vor und nach Aldactone^{R} - Gabe innerhalb der von Förster als normal angesehenen Grenzen.Eine Tendenz zu Werten zwischen 12 und 15 ist bei Unterteilung in Untergruppen erkennbar. Somit ergibt sich kein Hinweis auf zelluläre Hypoxie in Ruhe.

Krück und Hild (196o) beobachteten eine vermehrte Ausscheidung von Bicarbonat bei Spironolactontherapie. Koczorek (1961) beschreibt H^{+}-Ionen-Retention bei Gabe von Aldosteronantagonisten.Krück und Hild schließen aus ihren Befunden,daß Aldosteron auch " den Anteil der Natriumresorption beeinflußt,der gegen Wasserstoff - ionen ausgetauscht wird."

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen einen statistisch signifikanten Abfall des Standardbicarbonats.Die dadurch und durch die leichte H^{+} - Ionen-Retention entstehende schwache metabolische Azidose ist vollständig kompensiert. Eine Laktat - Azidose kann nach dem Ergebnis der Laktatbestimmung ausgeschlossen werden.

Die Bestimmung des Serum - Digitalisspiegels gewinnt immer mehr Bedeutung nicht nur in der Diagnostik der Digitalisintoxikation,sondern auch bei der Therapieüber - wachung. Pippig (1977) und Besel (1978) berichten über Beobachtungen völlig unzureichender Digitaliseinnahme.

Weit verbreitet für die Digitalisspiegelbestimmung sind der Radioimmunoassay (RIA) und der Enzyme - linked - immunosorbent - assay (ELISA).Letzterer hat den entschei - denden Vorteil,daß keine radioaktiven Tracer verwendet werden.Damit entfällt das Problem der "Entsorgung" . Kreuzreaktionen des RIA mit Spironolacton und seinen Metaboliten wurden beschrieben (Boink u.a.,1977;Zeegers u.a., 1973;Lichey u.a.,1977;Reisert u.a.,1977;Phillips,1973 ;

Silber,u.a.,1979; Ochs u.a.,1978;Lichey u.a.,1979;Walsh u.a.,1977;Cristodorescu u.a.,1978) und bestritten. (Doering u.a.,1978;Mueller u.a.,1978;Greenwood u.a.,1977; Cristodorescu,u.a.,1978)Kreuzreaktionen des ELISA mit Spironolakton und seinen Metaboliten werden bestritten. (Lichey et al.,1979;Müller,1979;Raichvarg et al.,1979) Entscheidend für die Spezifität der Tests ist wahrscheinlich der verwendete Antikörper (Lichey,1977),wobei sich bei Huffman (1974) der von Schafen gewonnene Antikörper als spezifischer erwies als die Antikörper von Kaninchen.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein RIA mit von Kaninchen gewonnen Antikörpern und ein ELISA mit Anti - körpern vom Schaf verwendet.Von den Herstellern wurden die Kreuzreaktionen für den RIA mit Spironolakton mit weniger als o,oo1 % und mit Canrenon mit weniger als o,ooo1 % angegeben,für den ELISA sollen sie mit Spironolakton und Canrenon unter o,oo1 % liegen.

Vor der Gabe von Aldactone^{R} unterschieden sich die mit RIA und ELISA gemessenen Mittelwerte kaum vonein - ander.Nach Einnahme des Aldosteronantagonisten lag der Mittelwert der Messungen mit dem RIA auf demselben Niveau wie vorher ; die mit ELISA gemessenen Werte stiegen hingegen signifikant an.Nach Spironolaktonbehandlung unterschieden sich die mit RIA und ELISA gemessenen Spiegel signifikant voneinander.Die beiden Testansätze müssen also unterschiedlich empfindlich auf Spironolakton und seine Metaboliten reagieren.

Nach der Literaturübersicht ist es überraschend,daß ausgerechnet der Digoxin - ELISA mit den als spezifischer geltenden Antikörpern vom Schaf die höheren Werte nach Einnahme von Aldactone^{R} zeigte.Ein Artefakt ist weit - gehend auszuschließen,weil der Test präzis nach den Herstellerangaben und nach einer Einführung in die Technik mit Hinweisen auf eventuelle Fehlerquellen durch die Herstellerfirma in zwei- bis dreifachen Ansätzen

durchgeführt wurde.

In der Literatur sind fälschlich zu niedrige Messungen des Digoxinspiegels durch Aldosteronantagonisten nicht beschrieben.Es muß deshalb eine Interferenz von Spironolakton und/oder seinen Metaboliten mit dem Enzymuntest (ELISA) angenommen werden.

Die einleitend beschriebenen widersprüchlichen Literaturangaben zur Spezifität der Digoxin - Kits und das Ergebnis der vorliegenden Untersuchung legen es nahe,der Forderung von Mariß (1979) zuzustimmen,daß "in jeder Testserie zur Qualitätskontrolle neben externen Digoxinstandards ein spironolactonhaltiges Serum mitgemessen werden" sollte. Es sollte sich hierbei um das Serum eines nicht digitalisierten Patienten oder Probanden handeln,der mindestens fünf Tage lang mit Spironolacton behandelt worden ist. Ein nachträglich mit Spironolacton oder Canrenon versetztes Serum sollte nicht verwendet werden.(Silber u.a.,1979) Der Metabolismus der Spironolactone ist noch nicht ganz geklärt (Osswald,1978) und eine Interferenz mit anderen, bisher noch nicht bekannten Metaboliten des Spironolactons wird diskutiert (Silber,u.a.,1979) .

Schröder (u.a.,1971,1972) bewies die positiv inotrope Wirkung der Aldosteronantagonisten.Der Mechanismus dieser positiv inotropen Wirkung ist noch nicht aufgeklärt;selbst bei den Digitalispräparaten ist die Wirkungsweise noch umstritten.Seit Repke (1963) ist die Membran-K^+-Na^+-ATP-ase als Digitalisrezeptor in der Diskussion (Langer,1971; Lane,1976 ;Schwartz,1976;Michael u.a.,1979;Erdmann u.a., 1975; Thomas u.a.,1974);ob der positiv inotrope Effekt jedoch durch die Bindung an die Membran - K^+-Na^+-ATP-ase (Schwartz,1976 ;Michael,1979) oder über einen anderen Mechanismus oder einen zweiten Rezeptor (Godfriand,1975; Thomas,1974) vermittelt wird,ist nach wie vor umstritten.

Der Mechanismus der positiv inotropen Wirkung der Aldosteronantagonisten ist ebenfalls unklar.Von einigen Autoren wird er mit der Membran-K^+-Na^+-ATP-ase in

in Verbindung gebracht. (Schwartz,1975 ; Erdmann u.a., 1977 ; Erdmann,1979 ; Musgrave,1977) Über eine Senkung der renalen Digoxin - Clearance berichtet Steiness (1974), doch blieb auch diese Auffassung nicht unwidersprochen. (Masson u.a.,1978) Über eine vermehrte biliäre Ausscheidung von Digoxin bzw. seinen Metaboliten berichtet Abshagen (1977) nach in-vitro- Studien in Kombination mit der Anwendung von Aldosteronantagonisten;gleichzeitig berichtet er,daß diese Ergebnisse in-vivo nicht reproduzierbar waren.Sein abschließendes Zitat "man is no frog" wirft ein Licht auf die gesamte Problematik derartiger Untersuchungen.

Die vorliegende Arbeit kann zur Frage der Membran - K^+-Na^+-ATP-ase keine Antwort beitragen.Bei Spironolactontherapie wurde der Digoxin - Spiegel nicht erhöht gefunden.Für die bisher in der Literatur sehr widersprüchlichen Ergebnisse sind wohl die mangelnde Spezifität der zur Verfügung stehenden Tests und bisher noch nicht erforschte Metaboliten des Spironolactons verantwortlich.

V. Zusammenfassung

Digitalisierte Patienten wurden eine Woche mit täglich zwei Kapseln Aldactone^{R} loo behandelt.Vor und nach der Gabe von Spironolacton wurde das Blut untersucht. Kalium- und Natriumspiegel zeigten eine Tendenz zu Normalwerten bei Anzeichen einer Natriurese.Laktat und der Laktat-Pyruvat-Quotient zeigen ebenfalls Werte im Normbereich ; vor und nach Gabe des Aldosteronantagonisten ist das Pyruvat erhöht.Der Säure-Basenhaushalt zeigt das Bild einer vollständig kompensierten metabolischen Azidose. Der Digitalisspiegel ist unter Aldactone^{R}-Therapie nicht erhöht; einer der verwendeten Tests zeigt eine deutliche Kreuzreaktion mit Spironolacton bzw. dessen Metaboliten. Es empfiehlt sich daher,bei jeden Digoxin - Test auch ein Serum von nicht-digitalisierten Patienten unter Spironolactontherapie mitzuprüfen.

VI. Literaturverzeichnis

Abshagen,Ulrich: Effects of Pretreatment with Spironolactone on Pharmacokinetics of 4''' Methyldigoxin in Rats. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 278,S.91-1oo(1973)

Abshagen,U.:ß-Methyl-Digoxin Disposition During Spironolactone Treatment.In Bodem,G./Dengler,H.J.:Cardiac Glycosides Part II.Springer Verlag,Berlin-Heidelberg-New York 1978

Akera,T.:Membrane Adenosinetriphosphatase : A Digitalis Re - ceptor ? In : Science 198 (4317).S 569-574 (1978)

Anschütz,F.:Herzinsuffizienz in der Praxis. Medica 1,1 S. 34 - 46 ; 198o

Becker,W./J.Kotwas: Wirkstofffreisetzung aus Spironolacton - Handelspräparaten ... eine galenische Untersuchung ... In : Arzneitelegramm 11,1978

Belz,G.G./W. Pflederer: Studies on a Plasma Cardiac Glycoside Assay based upon Displacement of 3-H-Ouabain from Na^+-K^+ - ATP - ase.In:Basic.Res.Cardiol.7o(2) . S.142-147.(1975)

Bender,A.D.:Pharmacodynamic Principles of Drug Therapy in the Aged. In: J.Am.Geriatr.Soc. 22(7). S.296-3o3 (1974)

Bergdahl, B./G. Dahlstrom/L.Molin/A.Bertler: Inter - and intra-Laboratory Variation of Digoxin Radioimmunoassay in Sweden. In:Acta Pharmacol.Toxicol.(Copenh.) 45 (1).S. 66-72 (1979)

Bergmeyer,Hans Ulrich (Hrsg.):Grundlagen der enzymatischen Analyse.In Zusammenarbeit mit Karlfried Gawehn.Verlag Chemie, Weinheim - New York 1977

Besel,K.:Digitalistherapie in der Praxis . ZfA 54,S. 1141 - 115o (1978)

Bodemann,H.H. et al.:Untersuchungen am Erythrozyten über Bindung und biologische Wirksamkeit von Herzglycosiden. In: Herz/Kreislauf 9 (15). S. 913-92o (1977)

Boink,A.B./H.H.Kruyswijk/A.F.Willebrands/A.H.Maas: Some Factors affecting a commercial Kit for Radioimmunoassay of Digoxin using tritiated Digoxin.In J.Clin.Chem. Clin. Biochem. 15(5). S. 261-266 (1977)

Bottger,J./H.W.Pabst: Die RIA - Bestimmung von Digoxin und Digitoxin. In : Therapie-Woche 29 S.2589 - 26o2 (1979)

Brater, D.C./ H.F. Morelli: Cardiovascular drug interactions. In: Annu. Rev. Pharmacol Toxicol. 17 (131). S. 293-3o9 (1977)

Breithaupt: Behandlung der Herzinsuffizienz. In: Med. Welt 3o, S. 1249-1254; 1383-1387; 1531-1539 (1979)

Brooker, G./ W.L. Terasaki/M.G. Price: Gammaflow: A completely automated radioimmunoassay system. In: Science 194 (4262). S. 27o-276 (1977)

Buchborn, E./Kh.R. Koczorek: Aldosteronantagonisten und ihre klinische Anwendung. Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für Innere Medizin. 68. Kongress, 1962. S. 649-663

Burmeister, P.: Die Bestimmung der Herzglykoside mittels RIA. In: Therapie Woche 13. S. 2522 (1978)

Butler V.P. jr./ T.W. Smith/D.H. Schmidt/E. Haber: Immunological reversal of the effects of digoxin. In: Fed. Proc. 36 (43). S. 2235-2241 (1977)

Christodorescu, R./S. Gavrilescu/G. Deutsch/E. Berger: Plasma digoxin radioimmunoassay in patients treated with potassium canrenoate and spironolactone. A comparison of two commercial kits. In: Agressologie 19 (6). S. 4o9-414 (1979)

Czok, Rudolf/ Walther Lamprecht: Pyruvat, Phosphoenolpyruvat und D-Glycerat-2-phosphat. In: H.U. Bergmeyer: Methoden der enzymatischen Analyse Band II. Verlag Chemie, 3. Aufl. Weinheim 1974. S. 1491-1496

Dengler, H.J.: Die Bedeutung der Pharmakokinetik für die Arzneimitteltherapie. In: Internist (Berlin) 15 (1). S.13-19 (1974)

Doering, W./ E. Blümel: Vereinfachte Serum-Digoxin-Bestimmung mit einem Jod-125-Solid-Phase-Test. In: Klin. Wochenschr. 56 (1o). S. 497-5o2. (1978)

Dwenger, A.: Chemie, Biochemie und klinische Pharmakologie der Digitalisglykoside. Eine Übersicht. In: Arzneim. Forsch. 23 (15o). S. 1439-1446 (1974)

Eastham Robert Duncan: Interpretation klinisch-chemischer Laborresultate. S. Karger, München - Basel - New York 197o

Ebschner, K.-J.: Therapeutische Erfahrungen mit Osyrol 5o bei Patienten mit Ödemen und Hypertonie. In: Ther. Wo. 29. S. 2374-238o (1979)

Erdmann, E./ W. Schoner: Ouabain-receptor interactions in (Na^+ plus K^+)-atphase Preparations. IV. The molecular structure of different cardioactive steroids and other

substances and their affinity to the glycoside receptor. In: Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 283 (4). S.335-356 (1975)

Erdmann, E./ H.D. Bolte/W. Schoner: Cadiac glycoside receptor in potassium depletion. In: Recent Adv. Stud. Cardiac. Struct. Metab. 5. S. 351-358 (1975)

Erdmann E./ T. von Arnim/W. Krawietz/W. Vogt: Mangelnde Korrelation von Zeichen der Digitalisintoxikation und Serumdigoxinspiegel - Klinische und experimentelle Befunde. In: Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 83. S. 1667-167o (1978)

Erdmann, E./ W. Krawietz/D. Poppert/R. Krüger/T.von Arnim/ W. Vogt/H.D. Bolte: Zur karialen Wirkung antikaliuretischer Diuretika - Klinische und Biochemische Untersuchungen. In: Klin. Wochenschrift,55 (2o). S. 985-994 (1978)

Erdmann, E.: Vergleichende Messungen der Herzglykosid-Rezeptoraffinität und der Hemmung der $(Na^+ + K^+)$- Atpase durch Digitoxin, Digoxin, Methyldigoxin, Strophantin, Proscillaridin und Meproscillarin an isolierten menschlichen Herzmuskelzelmembranen. In: Arzneim. Forsch. 28 (3A). S. 531-535.(1978)

Erdmann, E.: Pharmakodynamische Aspekte medikamentöser Wechselwirkungen - Rezeptorbesetzung und pharmakologische Interaktionen. In: Internist (Berlin) 2o (5). S. 229-237 (1979)

Förster, H.: Das Krankheitsbild Laktat-Azidose.I. Laktat Stoffwechsel. In: Fortschritte der Medizin 95 (23). S.1513-1516 (1977)
II. Säure-Basen-Haushalt und Laktat. In: Fortschritte der Medizin 95 (26). S.169o-1694 (1977)
III. Laktat als Stoffwechselprodukt. In: Fortschritte der Medizin 95 (29). S. 18o7-1811 (1977)

Ford, A.R./J.K. Aronson/Grhame-Smith,D.G./J.G. Carver: Changes in cardiac Glycosides receptor sites, 86rubidium uptake and intracellular sodium concentrations in the erythrocytes of patients receiving digoxin during the early phases of treatment of cardiac failure in regular rhythm and of atrial fibrillation. In: Br.J.Clin.Pharmacol. 8 (2). S. 125-134 (198o)

Franke, H. et al.: Das "Altersherz" gibt es nicht. In: ÄP XXX (83). S. 2562 (1978)

Franke, H.: Manuskript und Vortrag. Stilfibel für Mediziner. Thieme, Stuttgart 1969

Fricke, U.: Lack of interaction of spironolactone with Oubain Guinea Pig isolated heart muscle preparations. In: Eur. J. Pharmacol. 49 (4). S. 363-371 (1978)

Gilfrich, H.J./P. Scholmerich: Digitalisintoxikation: Komplikationen und Therapie nach Einnahme extremer Dosen. In: Klinikarzt 9. S. 9-14 (198o)

Godfraind, T.: Cardiac glycoside receptors in the heart. In: Biochem. Pharmacol. 24 (8). S. 823-827 (1975)

Greef, K.: zum Wirkungsmechanismus der herzwirksamen Glykoside. In: Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 83. S.27-29 (1978)

Greenwood, H./M. Howard/J. Landon/B. Fraser/E. Shinebourne: Development of a highly sensitive radioimmunoassay for Digoxin and its application in pediatric practice. In: Eur. J. Cardiol. 5 (5). S. 413-424. (1977)

Gross, W.: Persönliche Mitteilungen

Grosse-Brockhoff, F.: Interaktionen bei der Therapie mit Digitalisglykosiden. In: Dtsch. Med. Wochenschr. 1o4 (43). S. 15o3-15o4 (198o)

Gutmann, Ingeborg/August Wilhelm Wahlefeld: L-(+)-Lactat. Bestimmung mit Lactat-Dehydrogenase und NAD. In: H.U. Bergmeier: Grundlagen der enzymatischen Analyse. Band II. Verlag Chemie, 3. Auflage Weinheim 1974. S. 151o-1514

Halpern, E.P./R.W. Bordens: Microencapsulated antibodies in Radioimmunoassay - I. Determination of Digoxin. In: Clin. Chem. 25 (6) S. 86o-862 (1979)

Hays, W.L.: Statistics for the behavioral Sciences. New York 1973

Hegglin, Robert: Differentialdiagnose innerer Krankheiten. Für Ärzte und Studierende. Hrsg. von W. Siegenthaler. Thieme, 13. Auflage Stuttgart 1975

Heiss, H.W./J. Barmeyer/K. Wink/G. Hagemann/G. Breiter/J. Keul/ H.Reindell: Durchblutung und Substratumsatz des gesunden menschlichen Herzens in Abhängigkeit vom Trainingszustand. In: Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforschg. 41. S. 247-252 (1975)

Herich: Langzeitstudie einer Ärztegemeinschaft mit Osyrol 1oo bei Ödempatienten und Hochdruckkranken. In: Ther. Wo. 28. S. 4657-4665 (1978)

Hild, R./ F. Krück: Die aldosteronantagonistischen Spironolactone. II. Klinik. In: Klinische Wochenschrift 39 (4). S. 178-181 (1961)

Hoeschen, R.J.: The effect of Digoxin antibody on the washout of tritiated Digoxin and its inotropic effect from perfused rabbit hearts. In: Recent Adv. Stud. Cardiac. Struct. Metab. 9. S. 345-353 (1976)

Hoffmann, W.: The Biochemistry of Clinical Medicine. Year Book of Medical Publishers, Inc. Chicago, 197o

Huffman, D.H.: The effect of Spironolactone and canrenone on the digoxin Radioimmunoassay. In: Research-Communications in Clinical Pathology and Pharmacology 9. S. 787-79o (1974)

Kagawa, C.M./J.A. Cella/C.G! van Arman: Sodium Diuresis Induced by Steroidal Antagonists of Aldosterone. In: Science 126. S. 1o15-1o16 (1957)

Keul, J./E. Doll/H. Steim/U. Fleer/H. Reindell: Über den Stoffwechsel des Herzens bei Hochleistungssportlern. III. Der oxydatische Stoffwechsel des trainierten menschlichen Herzens unter verschiedenen Arbeitsbedingungen. In: Zeitschrift für Kreislaufforschung 55 (5). S. 477-488 (1966)

Keul,J./E. Doll/H. Steim: Der Substratumsatz des insuffizienten Herzens während der Belastung. In: Herzinsuffizienz, Pathophysiologie und Klinik. Hrsg. von H. Reindell, J. Keul, E. Doll. Thieme, Stuttgart 1968

Keul, J.: Die Energieversorgung des gesunden Herzens. In: H. Reindell/H. Rosskamm: Herzkrankheiten. Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York 1977. S. 1o9-115

Koczorek, Kh.R.: Die aldosteron-antagonistischen Spironolactone. Grundlagen ihrer Indikation und Anwendung. In: Der Internist 2 (11). S. 64o-654 (1961)

Kröning, B.H./M. Weintraub: Problems with 125 I-labeled tyrosyl ligands in Digoxin RIA (Letter). In: Clin. Chem. 26 (2). S. 36o-361 (198o)

Krück, F./R.Hild: Die aldosteronantagonistischen Spironolactone. I. Pharmakologie. In: Klinische Wochenschrift 38 (19). S 962-965 (196o)

Krück, F./Koczorek, Kh.R./G. Betzien (Hrsg.): Klinische Anwendung der Aldosteronantagonisten. Thieme, Stuttgart 1962.

Landon, J./J.K. Fawcett/ V. Wynn: Blood pyruvate concentration measured by a specific method in control subjects.In: J. Clin. Path 15. S. 597-584 (1962)

Lane, L.K.: Gel chromatography and gel electrophoresis of cardiac glycoside-Na, K-Atpase complexes in sodium dodecyl sulfate: A caution. In: Febs Lett. 64 (2). S. 357-379 (1976)

Langer, G.A.: The intrinsic control of myocardial contraction Ionic factors. In: New England Journal of Medicine 285. S. 1o65 (1971)

Laudahn, Gerhard: Fermentaktivitäten und Konzentration von Stoffwechselzwischenprodukten im Blut bei Leber- und Herzkrankheiten. Klinische Wochenschrift 37 (16). S. 85o-858 (1959)

Lichey, J./R. Schröder/N. Rietbrock: Aktuelle Plasma-Digoxinkonzentration von Patienten bei Krankenhausaufnahme. In: Dtsch. Med. Wochenschr. 1o2 (29). S. 1o56-1o6o (1977)

Lichey, J./R. Schröder/N. Rietbrock: The effect of oral spironolactone and intravenous Canrenate-K on the Digoxin Radioimmunoassay. In: Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm. 15 (12). S. 557-559 (1978)

Lichey, J./N. Rietbrock/K. Borner: The influence of intravenous canrenoate on the determination of Digoxin in serum by radio- and enzyme-immunoassay. In: Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm. 17 (2). S. 61-63 (1979)

Lienert: Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik I. Verlag Anton Hain, Meisenhain am Glan 1973

Lindenmayer, G.E.: Mechanism of action of digitalis glycosides at the subcellular level. In: Pharmacol. Ther.(B) 2 (11o). S. 843-861.(1977)

Mariß, P.: Serum-Digoxin bei Spironolacton-Behandlung. In: Deutsche Medizinische Wochenschrift 1o4. S. 1ooo (1979)

Masson, J.P./O.Bass/H.R. Baur/E.E. Ohnhaus: Zur Eliminationskinetik des Digoxin vor und während Spironolactonbehandlung. In: Klinische Wochenschrift 56. S. 1o71-1o76 (1978)

Meyer, H.M.: Langzeiterfahrung mit dem Aldosteronantagonisten Osyrol 5o in der ambulanten Praxis. In: Ther. Wo. 27. S. 6322-6326 (1977)

Michael, L.H./Schwartz, A./Wallick, E.T.: Nature of the trans portadenosine triphoshatase-digitalis complex: XIV. Inotropy and cardiac Glycoside interaction with Na^+, K^+-Atpase of isolated cat papillary muscles. In: Mol. Pharmacol. 16 (1). S. 135-146 (198o)

Müller, H.: Der Enzymimmunassay.In: Äp XXXI 15. S. 636 (1979)

Müller, H./H. Bräuer/B. Resch: Cross reactivity of digitoxin and spironolactone in two radioimmunoassays for serum digoxin. In: Clin. Chem 24 (4). S. 7o6-7o9 (1978)

Musgrave, G.E./C.K. Born/C.P. Davidson/ M.E. Hamrick: Mechanism of interaction of spironolactone and cardiac glycosides. In: Federation Proc. 36 (1). S. 972 (1977)

Musgrave, G.E./C.K. Born/ C.P. Davidson/M.E. Hamrick: Interaction of spironolactone and digoxin in dogs. In: J. Pharmacol. Exp. Ther. 2o2 (3). S. 696-7o1 (1977)

Niedner, Roland: Digitalistherapie. Die herzwirksamen Glykoside. Thieme, 2. Auflage Stuttgart 1973

Ochs, H.R./G. Boden: Bedeutung des Digitalisspiegels für die Therapieüberwachung. In: Med. Welt 3o (16). S. 6o2-61o (1979)

Ochs, H.R./D.J. Greenblatt/ G. Bodem/T.W. Smith: Spironolactone. In: Am. Heart J. 96 (3). S. 389-4oo (1978)

Oellerich: Die Bestimmung von Digoxin im Serum mit Enzymimmuntests. In: der Internist 19. S. 188-19o (1978)

Osswald, H.: Aldosteronantagonisten bei Herzinsuffizienz. In: Med. Klin. 73 (3). S. 84-88 (1978)

Pippig, L.: Klinik des "Altersherzens". In: MMW 119 (35). S. 1125 (1977)

Pr'eda, I./M. Sebeszta/A. Hars'anyi/G. Szab'o/Z. Antal'oczy: The role of potassium-canrenoate on 3 H-Noradrenaline uptake and metabolism of the rat heart. In: Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. 51 (4). S. 393-399 (1979)

Raichvarg, D./C. Cazalet/J.M. Scherrmann/H. Caillens: Etude comparative du dosage de la digoxine avec methodes immunoenzymologique (E.L.I.S.A.) et radio-immunologique. In: Toxicol. Eur. Res. 2 (3). S. 149-153 (1979)

Rausche, A.: Ein dateiorientiertes Programmsystem zur multivariaten Datenanalyse. Würzburg 1979

Ravel, R./Schall, R.F. jr./Espinola, A.: Laboratory Problems in digoxin radioimmunoassay. In: Am. J. Med. Technol. 43 (1o). S. 994-1oo3 (1978)

Reindell, H./H. Roskamm: Herzkrankheiten. Pathophysiologie Diagnostik Therapie. Springer Verlag,Berlin-Heidelberg-New York 1977

Reisert, V.P./M. Kistner: Klinisch wichtige Kreuzreaktionen bei der radioimmunologischen Bestimmung von Digoxin. In: Fortschr. Med. 95 (3). S. 167-171 (1977)

Repke/Portius: Über die Identität der Ionenpumpen-ATP-ase in der Zellmembran des Herzmuskels mit einem Digitalis-Rezeptorenzym. In: Experientia XIX/9. S. 452-458 (1963)

Rick,W.: Klinische Chemie und Mikroskopie. Eine Einführung. Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York 1972

Rietbrock, N.: Therapeutische Gleichwertigkeit und Ungleichwertigkeit chemisch identischer Stoffe. In: Arzneim. Forsch. 26 (1A). S. 135-146. (1976)

Rietbrock, N./H.F. Vöhringer/J. Kuhlmann: Der Metabolismus herzwirksamer Glykoside. In: Herz/Kreislauf 9 (14). S. 825-832 (1977)

Sachs, Lothar: Angewandte Statistik. Planung und Auswertung. Methoden und Modelle. Springer Verlag, 4. Auflage Berlin - Heidelberg - New York 1974

Schoner, W.: Grundlagen des Wirkungsmechanismus der herzwirksamen Glykoside. In: Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 83.S.6-18 (1978)

Schröder, R./K.P. Schüren/G.Biamino/V.Meyer/W.Sadée: Positiv inotrope Herzwirkung von Aldadien-Kalium. (Aldactone pro injectione) In: Klin. Wschr. 49. S. 1o39-1o96 (1971)

Schröder, R./B. Ramdohr/U. Hüttemann/K.P. Schüren: Direkte positiv inotrope Herzwirkung von Aldactone. In: Dtsch. med. Wschr. 97. S. 1535-1538 (1972)

Schwartz, A./G.E. Lindenmayer/J.C. Allen: The sodium-potassium adenosine triphosphatase: Pharmacological, physiological and biochemical aspects. In: Pharmacol. Rev. 27 (o1). S. 3-134 (1975)

Schwartz, A.: Cellular and molecular mechanisms involved in cardiac Cell Function: Effects of an antibiotic ionophore. In: Acta Med. Scand.(Suppl) 587. S. 71-82 (1976)

Schwartz, A.: Sodium-potassium adenosine triphosphatase-A receptor for Digitalis? In: Biochem. Pharmacol. 25 (3). S. 237-239 (1976)

Schwartz, A.: Is the cell membrane Na^+, K^+-Atpase enzyme system the pharmacological receptor for digitalis? In: Circ. Res. 39 (36). S.1-7 (1976)

Siegenthaler, Walter (Hrsg.): Klinische Pathophysiologie. Thieme, 3. Auflage Stuttgart 1976

Silber, B./L.B. Sheiner/J.L. Powers/M.E. Winter/W.Sad'ee: Spironolactone-associated digoxin radioimmunoassay interference. In: Clin. Chem. 25 (1). S. 48-5o (1979)

Silvia, P./J.P. Hayslett/F.H. Epstein: The role of Na^+-K^+-activated adenosine Triphosphate in Potassium adaption. Stimulation of enzymatic activity by Potassium Loading. In: Journal of Clinical Investigation 52. S.2665-2671 (1973)

Steiness, Eva: Renal Tubular Secretion of Digoxin. Circulation 5o. S.1o3-1o7 (1974)

Thomas, R./J. Boutagy/A.Gelbart: Synthesis and biological activity of semisynthetic digitalis analogs. In: J. Pharm. Sci. 63 (218). S.1649-83 (1975)

Valdes,R. jr./G.Savory/D.Bruns/B. Renoe/J. Savory/M-R. Wills: Performance assessment of the gammaflotm automates radioimmunoassay system by assaying for digoxin. In: Clin. Chem 25 (7). S.1254- 1258 (1979)

Vogt, W. (Hrsg.): Enzymimmunoassay. Grundlagen und praktische Anwendung. Thieme. Stuttgart 1978

Wagner, D./B.Alspector/J.Feingers/A. Pick: Direct radioimmunoassay with capillary chromatography tubes (Letter). In: Clin. Chem. 25 (7). S. 1337-1339 (1979)

Wagner, J-G./M.R. Hallmark/E. Sakmar/J.W. Ayres: Sensitive radioimmunoassay for digoxin in plasma and urine. In: Steroids 29 (6). S. 787-8o7 (1978)

Waldorff, S./J.O. Andersen/L.L. Heeb/ N. Nielsen/ O.G. Nielsen/ E. Moltke/U. Sorensen/E. Steiness: Spironolactone-induced changes in digoxin kinetics. In: Clin. Pharmacol. Ther 24 (2). S. 162-167 (1978)

Waldorff, S./J.Buch: Canrenoate -A Spironolactone Metabolite. Acute cardiac effects ind digitalized patients. In: Eur. J. Cardiol. 1o (2). S. 143-149 (198o)

Walsh P.R./J.F. Crawford/C.D. Hawker: Measurement of digoxin by radioimmunoassay. In: Ann. Clin. Lab. Sci. 7 (1). S. 79-87. (1977)

Wirth, Klaus E./Jürgen C. Frölich: Effect of spironolactone on excretion of ^{3}H-digoxin and its metabolites in rats. In: European Journal of Pharmacology 29. S. 43-51 (1974)

Zeegers,J.J.W./A.H.J. Maas/A.F. Willebrands/H.H. Kruyuswijk/
G. Jambroes: The radioimmunoassay of plasma-digoxin.
In: Clinica Chimica Acta 44. S. 1o9-117 (1973)

Zumkey, Heinz: Klinik des Wasser, Elektrolyt- und Säure-Basen-
Haushalts. 133 Abbildungen, 1o1 Tabellen. Thieme,
Stuttgart 1977

Benutzte Programme im Rechenzentrum

Program DATLE
Lit: Rausche, A.: Ein dateiorientiertes Programmsystem zur multivariaten Datenanalyse. Würzburg 1979.

Programm KOREG
Lit: Hays, W.L.: Statistics for the behavioral Sciences. New York 1973

Programm KORTE
Lit.: Hays, W.L.: Statistics for the behavioral Sciences. New York 1973

Programm NRMP
Autor:Gebhardt, F. Rechenzentrum Darmstadt

Verwendete Bedienungshinweise zu Testansätzen und Geräten

1. Enzymun-Test Digoxin
   Boehringer Mannheim

2. Ab-TRAC Digoxin Soild Phase Radioimmunoassay Kit 125-I
   Becton Dickinson

3. Test-Fibel Lactat
   Boehringer Mannheim

4. Test-Fibel Pyruvat
   Boehringer Mannheim

5. Radiometer. Instruction Manual. Type AME 1c. Astrup Micro Equipment. 3rd Edition.

Danksagung

an die vielen hilfsbereiten Menschen,die mich bei dieser Arbeit unterstützt haben :

Herr Professor Franke,der mir die Möglichkeit gab,in seiner Klinik zu arbeiten.

Herr Professor Gross,der mir das Thema überließ und mich in die Methodik einführte.Für Probleme im Rahmen dieser Arbeit und im Zusammenhang mit meinem Studium hatte er stets ein offenes Ohr.

Fräulein S. Cirulis,die mir bei der Durchführung der Laboruntersuchungen mit Rat und Tat zur Seite stand.

Frau Dr. I. Haubitz,die mir bei der statistischen Auswertung behilflich war.

Herr Dr. P. Mathies,der mich bei der Literatur- und Quellensuche unterstützte.

Georg Friedrich Jacobs

Lebenslauf

Ich wurde am 2.8.56 in Düsseldorf als Sohn von Eva Maria und Herbert Friedrich Jacobs geboren. Mein Vater ist Rechtsanwalt und bei der Deutschen Bank angestellt.

Von 1963 bis 1966 besuchte ich die Grundschule in Düsseldorf und später in Essen. Im Dezember 1966 wurde ich Schüler des altsprachlichen Burggymnasiums in Essen,wo ich am 2.6.75 das Abitur gemacht habe.

Von 1975 bis 1981 studierte ich Humanmedizin an der Julius - Maximilians - Universität Würzburg und der medizinischen Fakultät der Gesamthochschule Essen. Ich bestand die Ärztliche Prüfung am 3.11.81 in Essen .

Am 16.5.81 heiratete ich Fräulein Rita Kalthof,M.A.

Düsseldorf,im Dezember 1981

Georg Friedrich Jacobs

Druck: Böhler-Verlag 87 Würzburg, Seilerstr. 10-10a